

Neue Übergangsmetallkomplexe
mit Monosaccharidderivaten
als Liganden

Yvonne Nagel

Diss.
München
1984



Neue Übergangsmetallkomplexe mit Monosaccharidderivaten
als Liganden

Dissertation
der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Yvonne Nagel
aus
München
1984

1. Berichterstatter : Prof. Dr. Wolfgang Beck

2. Berichterstatter : Prof. Dr. Heinrich Nöth

Tag der mündlichen Prüfung : 12.11.1984

Meinem Mann,
meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1981 bis September 1984 am Institut für Anorganische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Beck

durchgeführt. Meinem Lehrer danke ich herzlich für wertvolle Ratschläge, sein ständiges Interesse und seine großzügige, wohlwollende Unterstützung.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis, besonders meinem Mann und Herrn R. Grenz, danke ich für viele wertvolle Diskussionen.

Für die Anfertigung der Spektren möchte ich mich herzlich bei Frau Hanatschek, Frau Maurer, Frau Jontczak, Fr. Eichin, Herrn Schlosser und Herrn Tshuang bedanken. Auch Frau Moser und Herrn Schönauer bin ich für die Durchführung der Elementaranalysen zu Dank verpflichtet.

Für ihre Mitarbeit im Rahmen des Fortgeschrittenenpraktikums bedanke ich mich bei Fr. A. Meyer, Fr. U. Oster, Fr. S. Conrady und Herrn H. Nordwig.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Allgemeiner Teil	5
I. Neue Übergangsmetallkomplexe mit geschützten, cycli- schen Monosaccharidderivaten	
1. Komplexe mit Mercaptidliganden	5
1.1. Umsetzung von Bis(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopy- ranosyl)disulfid mit Bis(triphenylphosphan)-ethen-Pt(0)	5
1.2. IR-Spektren	7
1.3. ^1H -NMR-Spektren	8
1.4. ^{31}P -NMR-Spektren	8
2. Dithiocarbamatderivate	9
2.1. Reaktion von Cis-dichloro-bis(triethylphosphan)-Pt(II) mit 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α , β -D- glucopyranosid und CS_2	9
2.2. IR-Spektren	10
2.3. ^1H -NMR-Spektren	11
2.4. ^{31}P -NMR-Spektren	11
3. Komplexe mit Aminliganden	12
3.1. Umsetzung von NaAuCl_4 mit Aminoalkoholen	12
3.2. Umsetzung von NaAuCl_4 mit n-Butylamin	13
3.3. Umsetzung von NaAuCl_4 mit tert-Butylamin	15
3.4. Umsetzung von HAuCl_4 mit 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy- 4,6-benzyliden- α , β -D-glucopyranosid	16
3.5. ESCA-Spektrum der Verbindung <u>9b</u>	17
3.6. IR-Spektren	19
3.7. ^1H -NMR-Spektren	21

	Seite
3.8. Pharmakologische Aktivität von Verbindung <u>10</u> und <u>11</u>	22
4. Knüpfung von Metall-Kohlenstoff-Bindungen zwischen Übergangsmetallen und Monosaccharidderivaten	22
4.1. Oxidative Addition von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid an Bis(triphenylphosphan)-ethen-platin(0)	22
4.1.1. Betrachtungen zum Reaktionsmechanismus	28
4.2. Oxidative Addition von 1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-iodo- α -D-galactopyranose an Bis(triphenylphosphan)-ethen-platin(0)	29
4.3. Diskussion der Spektren	30
4.3.1. IR-Spektren	30
4.3.2. ^{31}P -NMR-Spektren	34
4.3.3. ^1H -NMR-Spektren	35
4.3.4. ^{13}C -NMR-Spektren	40
4.4. Oxidative Addition von 1,2:3,4-Diisopropyliden- α -D-galactopyranose an Bis(dimethylglyoximato)-pyridin-kobalt(I)	40
4.4.1. IR-Spektren	43
4.4.2. ^1H -NMR-Spektren	44
II. Neue Übergangsmetallkomplexe mit ungeschützten, acyclischen Monosaccharidderivaten	46
1. Einleitung	46
2. Komplexe mit Oximliganden	48
2.1. Umsetzung von D-Glucoseoxim mit Platin(II)-, Palladium(II)- und Kobalt(II)-Salzen	48

2.2.	Diskussion der Spektren	51
2.2.1.	IR-Spektren	52
2.2.2.	^1H -NMR-Spektren	54
2.3.	Umsetzung von 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim mit Platin(II)-, Palladium(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)-Salzen	57
2.3.1.	IR-Spektren	63
2.3.2.	^1H -NMR-Spektren	66
3.	Komplexe mit Aminliganden	70
3.1.	Reaktion von 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol mit K_2PtCl_4	70
3.2.	IR-Spektrum	71
3.3.	^1H -NMR-Spektrum	72
4.	Komplexe mit Thiazolidinliganden	73
4.1.	Umsetzung von L-Cystein-D-Glucose mit Platin(II)- Verbindungen	73
4.1.1.	Reaktion mit K_2PtCl_4 in wäßriger Lösung	73
4.1.2.	Reaktion mit $(\text{Ph}_4\text{As})_2\text{PtCl}_4$ in Methylenchlorid	76
4.2.	IR-Spektren	77
4.3.	^1H -NMR-Spektren	78
5.	Komplexe mit 1,3-Dithianliganden	78
5.1.	Reaktion von D-Glucosetrimethylenmercaptal mit K_2PtCl_4	78
5.2.	Reaktion von D-Glucosetrimethylenmercaptal mit HAuCl_4	80
5.3.	IR-Spektren	81
5.4.	^1H -NMR-Spektren	81
6.	Schiffbasenkomplexe	84



	Seite
6.1. Template-Reaktion von $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ mit 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol und Acetylaceton	86
6.2. Reaktion von Bis(1,3-propylendiamin)nickel(II)-chlorid mit D-Glucoson	87
6.3. Umsetzung von $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ mit 1,2-Dideoxy-1,2-bis(N-salicylidenamino)-D-glucitol	88
6.4. IR-Spektren	89
7. Pharmakologische Untersuchungen	91
C. Experimenteller Teil	93
1. Vorbemerkungen	93
1.1. Arbeitsmethodik	93
1.2. Meßgeräte	93
1.3. Ausgangsverbindungen	94
1.4. Pharmakologische Tests	94
2. Darstellung der Verbindungen aus Abschn.I.	94
2.1. Di(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-mercapto- β -D-glucopyranosid)-bis(triphenylphosphan)-platin(II) <u>7</u>	94
2.2. Darstellung des Dithiocarbamatkomplexes <u>8</u>	95
2.3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von <u>9a</u> - <u>9c</u> und <u>11</u>	95
2.4. Darstellung von Chloro-n-butylimingold(I)	96
2.5. Darstellung der salzartigen Au(III)-Aminozucker-verbindung <u>12</u>	96
2.6. Darstellung der Verbindungen aus Abschn. 4.1., 4.2. und 4.4.	96
2.6.1. Bromo-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α , β -D-glucopyranosyl)-trans-bis((triphenylphosphan)platin(II) <u>16a+16b</u>	96

2.6.2.	(1,2 :3,4 -Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl- α -D-galactopyranose)-iodo-trans-bis(triphenylphosphanplatin(II) <u>18</u>	97
2.6.3.	(1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl- α -D-galactopyranose)-bis(dimethylglyoximato)-pyridin-Kobalt(III) <u>21</u>	98
3.	Darstellung der Verbindungen aus Abschn. II	98
3.1.	Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)platin(II) tetrahydrat $\cdot 2\text{LiCl}$ <u>24</u>	98
3.2.	Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)platin(II)	99
3.3.	Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)palladium(II) $\cdot 2$ Ethanol $\cdot 2\text{LiCl}$ <u>25</u>	99
3.4.	Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)kobalt(II) $\cdot \text{Co(OH)}_2 \cdot \text{Methanol}$ <u>26</u>	100
3.5.	2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim <u>23</u>	100
3.6.	(2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-cis-dichloro-platin(II) <u>30</u>	100
3.7.	(2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-cis-dichloro-palladium(II) <u>31</u>	101
3.8.	(2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-(2-amino-2-deoxy-D-glucoseoximato)-M(II)-chlorid M = Ni(II) <u>32</u> , M = Cu(II) <u>33</u> und M = Co(II) <u>34</u>	101
3.9.	(1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol)-cis-dichloro-platin(II) <u>36</u>	102
3.10.	Darstellung der Verbindungen aus Abschn. 4.1.	
3.10.1.	Reaktion von L-Cystein-D-Glucose mit K_2PtCl_4 in wäßriger Lösung zu <u>38</u>	103

	Seite
3.10.2. Reaktion von L-Cystein-D-Glucose mit $(\text{Ph}_4\text{As})_2\text{PtCl}_4$ in Methylenchlorid zu <u>39</u>	103
3.11. Darstellung der Verbindungen aus Abschn. 5.	104
3.11.1. Umsetzung von D-Glucosetrimethylenmercaptal mit K_2PtCl_4 zu <u>42</u>	
3.11.2. Darstellung der Verbindung <u>43</u> durch Reaktion von D-Glu-cosetrimethylenmercaptal mit HAuCl_4	104
3.12. Darstellung der Schiffbasenkomplexe aus Abschn. 6.	105
3.12.1. 2,4,9,11-Tetra-methyl-7(S)14(S)-bis(tetra-1(R)2(R)3(R)4-hydroxybutyl)-1,5,8,12-tetra-aza-1,4,8,11-cyclo-tetradecatetraen-Ni(II)-chlorid-decahydrat <u>45</u>	105
3.12.2. 2,9-Bis(tetra-1(R)2(R)3(R)4-hydroxybutyl)-1,4,8,11-tetra-aza-1,3,8,10-cyclotetradecatetraen-dihydrat <u>47</u>	105
3.12.3. Acetato-1,2-dideoxy-1,2-bis(salicylidenato-amino)-D-glucitol-kobalt(III)-dihydrat <u>49</u>	106
Literaturverzeichnis	107
Abkürzungen	116
D. Zusammenfassung	117

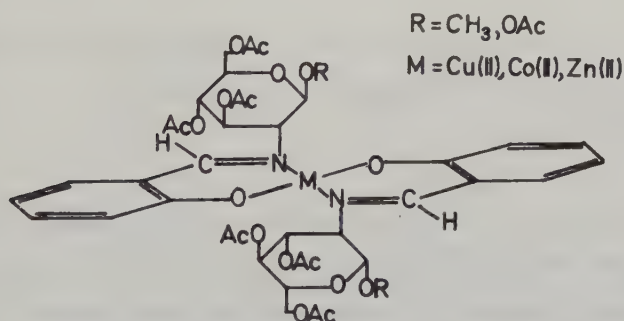
A. Einleitung

Übergangsmetallkomplexe mit Monosaccharidderivaten als Liganden sind bisher nur wenig untersucht worden ¹⁻³⁾.

In letzter Zeit jedoch wird dieser Verbindungsklasse wachsendes Interesse entgegengebracht.

Monosaccharide können in mehrfacher Weise als Liganden modifiziert werden, da sich die Hydroxygruppen durch beliebige andere funktionelle Gruppen ersetzen lassen. So stellen Aminomonosaccharide und ihre Derivate gut geeignete Komplexliganden dar ^{1, 4-8)}.

Kürzlich wurden interessante aminozuckerhaltige Schiffbasen-Komplexe von Cu(II), Zn(II) und Co(II) mit folgender Struktur beschrieben ⁹⁾:



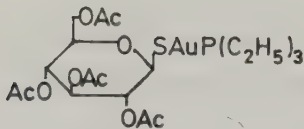
Weiterhin konnten Amino- und Thiomonosaccharide erfolgreich mit Ferrocenyl-derivaten zu Komplexen umgesetzt werden ¹⁰⁾.

In der metallorganischen Chemie dienen Kohlenhydrat-Metallverbindungen mit Metall-C-S-Bindung zum Zuckergerüstkohlenstoff zur Aufklärung von Reaktions-

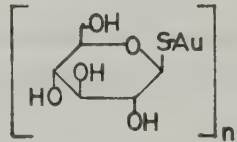
mechanismen ¹¹⁾, zur asymmetrischen Synthese von Naturstoffen wie Nucleosiden ¹²⁻¹⁴⁾ und Zuckern ¹⁵⁾, oder zur Darstellung von Vitamin B₁₂-Modellsystemen ^{16, 17)}.

Auch in der anorganischen Biochemie gewinnen Kohlenhydratkomplexe an Bedeutung. So werden Au(I)-Thioverbindungen ¹⁸⁾ bereits seit einiger Zeit gegen Arthritis eingesetzt (Chrysotherapie) (Abb.1).

Abb.1



Triethylphosphan-gold(I)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranosid "Auranofin"



polymere Gold(I)thiogluco-
se "Solganol"

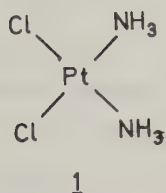
Auch hochpolymere Os(II)-Kohlenhydratverbindungen, die sogenannten "Osmarine", erwiesen sich im Tierversuch aktiv gegen Arthritis ¹⁹⁾.

Kohlenhydratreste in Cytostatika senken bekanntlich deren Toxizität ²⁰⁾.

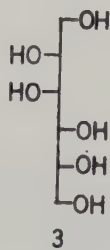
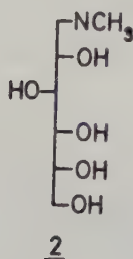
Meist handelt es sich dabei um Antibiotika wie Bleomycin oder Adriamycin ²¹⁾.

Deshalb werden diese häufig in Kombination mit dem hochaktiven, aber toxischen Cytostatikum cis-Dichloro-diamminplatin(II) "Cisplatin" ²²⁾ 1 (vgl.

Kap.7) medizinisch angewandt.



Aber auch einfache Polyhydroxyalkylverbindungen, ebenfalls Derivate von Kohlenhydraten, wie N-Methylglucamin 2 ²³⁾ und D-Mannitol 3 ²⁴⁾, tragen im Tierversuch als wasserlösliche Beigaben zu "Cisplatin"-Verbindungen erheblich zur Erhöhung der Aktivität und Senkung der Toxizität bei.



Dies beruht vermutlich auf der Wechselwirkung der Hydrolyseprodukte von "Cisplatin"-Verbindungen mit den freien Hydroxylgruppen der Zuckerderivate. Die Struktur solcher Verbindungen wurde bereits untersucht ²⁴⁾. Ähnlich gute Erfolge bezüglich Steigerung der Aktivität und Senkung der Toxizität cytostatisch wirksamer Verbindungen wurden in 1,3-Diaminoplatin(II)-Komplexen mit Gluconat- oder Glucuronatliganden erzielt ²⁵⁾.

Mit einer ähnlichen Aufgabe, nämlich der Entwicklung von cytostatisch wirksamen, wenig toxischen Pt(II)-Komplexen, befaßt sich vorwiegend Teil II dieser Arbeit.

In Teil I soll eine Reihe neuer Übergangsmetallkomplexe mit verschiedenen modifizierten Monosaccharidderivaten beschrieben werden.

B. Allgemeiner Teil

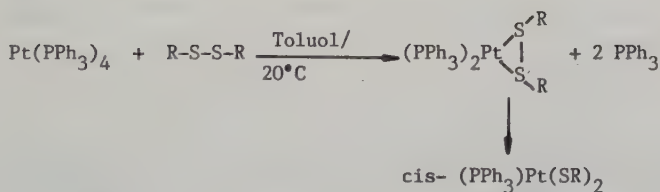
I. Neue Übergangsmetallkomplexe mit geschützten, cyclischen Monosaccarid-derivaten

1. Komplexe mit Mercaptidliganden

1.1. Umsetzung von Bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl-disulfid mit Bis(triphenylphosphan)ethenplatin(0)

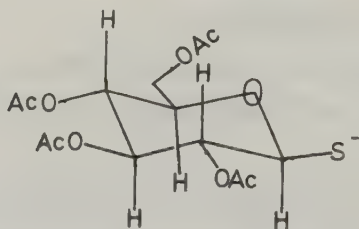
In unserem Arbeitskreis befaßte sich bereits Schorpp²⁶⁾ mit der oxidativen Addition von Disulfanen an Platin(0)-Verbindungen. Dabei stellte sich heraus, daß bei Alkyldisulfanen mit geringer Raumerfüllung der Alkylgruppen und hoher Lewisbasizität die Disulfidbindung erst nach erfolgter Koordination gespalten wird. Deshalb liefert diese Reaktion in der Regel cis-Isomere (Gl.1).

Gl.1



Bei sterisch anspruchsvollen Alkylgruppen z.B. tert-Butyl-Gruppen, wird die Koordination vor der S-S-Bindungsspaltung verhindert. Bei Bestrahlung bildet sich über einen radikalischen Reaktionsmechanismus die trans-Mercaptidverbindung.

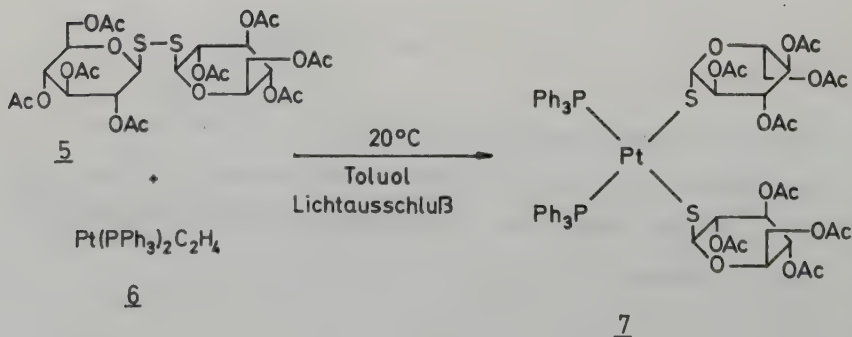
Im folgenden soll gezeigt werden, daß selbst in geschützten, voluminösen Monosaccharidmercaptidverbindungen wie 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid 4 die sterische Hinderung nicht ausreicht, um einen Radikalmechanismus zu erzwingen.



4

Bei der Umsetzung von Bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)disulfid 5 mit $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ 6 in Toluol unter Lichtausschluß wird das reine cis-Isomere 7 gebildet.

G1.2



Die hellorangefarbene Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. An Luft und Licht ist sie stabil.

1.2. IR-Spektren

Das Vorliegen von cis- oder trans-Isomeren in quadratisch-planaren Bis(tri-phenylphosphan)platin(II)-Komplexen wird durch Anzahl, Intensität und Lage der vier möglichen δ_{PC_3} -Deformationsschwingungen angezeigt^{27), 28)}.

Bei cis-Isomeren liegen stets vier gleichintensive Banden im Bereich von 500 - 550 cm^{-1} vor, bei trans-Isomeren ist die oberste Bande sehr schwach angedeutet, oder gar nicht zu sehen. Aufgrund der vier gleichintensiven δ_{PC_3} -Deformationsschwingungen in dem genannten Bereich, ist 7 eindeutig als cis-Isomeres zu erkennen.

Aus Symmetriegründen werden zwei $\nu(\text{Pt-S})$ -Valenzschwingungsbanden erwartet.

Diese erscheinen als eine breite, wenig intensive Bande bei 323 cm^{-1} .

(Tab.1)

Tab.1 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) der Verbindungen 5 und 7 in Nujol/Hostaflon

Verb.	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{S-S})$	δ_{PC_3}	$\nu(\text{Pt-S})$
<u>5</u>	1750s, br	552w	-	-
<u>7</u>	1750s, br	-	500m 512s	323w
	-	-	522s 540s	-

1.3. ^1H -NMR-Spektren

Die ^1H -NMR-Spektren des Liganden 5 und des Komplexes 7 unterscheiden sich nur wenig. Auffällig ist die Aufspaltung der Methylprotonensignale der Acetylgruppen im Komplex. Während im Liganden vier Signale bei 1.99, 2.03, 2.1 und 2.13 ppm erscheinen, liegen im Komplex acht Signale im Bereich von 1.95 - 2.14 ppm vor (Tab.2). Dies ist vermutlich auf den Einfluß der besetzten d-Orbitale des Platin zurückzuführen.

Die übrigen Signale der Zuckergerüstprotonen können nicht mit Sicherheit zugeordnet werden.

Tab.2 ^1H -NMR-Daten (ppm) von 5 und 7, aufgenommen in CDCl_3

Verb.	H-1 - H-6	H-1' - H-6'	$\text{CH}_3(\text{acetyl})$	H_2O
<u>5</u>	5.28-5.08m	4.71-4.6m 3.85m 4.32-4.21m	1.99s 2.03s 2.1s 2.13s	-
<u>7</u>	5.39-4.83m	4.72-4.56m 3.8m 4.23-4.25m	2.14s 2.14s 2.11s 2.07s 2.0s 1.9s 1.95s 1.92s	7.83-7.4m 7.33-7.01m

1.4. ^{31}P -NMR-Spektrum

Das ^{31}P -NMR-Spektrum der Verbindung 7 in d^6 -Aceton weist ein einziges Signal bei 26.55 ppm auf. Dies sollte in diesen Fall sowohl für cis-, als auch für trans-Komplexe zutreffen, da die beiden Phosphoratome aufgrund der gleichartigen Schwefelliganden äquivalent sind. Die Kopplungskonstante

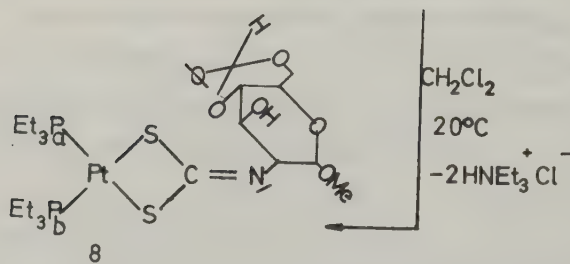
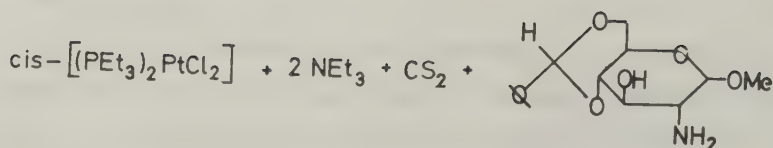
$J_{195\text{Pt}-31\text{P}}$ ist ein Maß für die Pt-P-Bindungsstärke. Sie wird durch den trans-Effekt des trans-ständigen Liganden entscheidend beeinflusst ²⁹⁾ und kann als Unterscheidungskriterium zwischen cis- und trans-Bis(triphenylphosphan)platin(II)-Komplexen gelten. Häufig liegen die Werte von $J_{195\text{Pt}-31\text{P}}$ für die cis-Isomeren höher, als für die trans-Isomeren. Dies gilt, wenn die gegenüberstehenden Liganden einen kleineren trans-Effekt als die Phosphanliganden besitzen. Im Fall des Komplexes 7 ist aufgrund der Kopplungskonstante $J_{195\text{Pt}-31\text{P}} = 3025.5 \text{ Hz}$ keine eindeutige Unterscheidung möglich, da Phosphan und Mercaptidliganden einen sehr ähnlichen trans-Effekt aufweisen.

2. Dithiocarbamat-Derivate

2.1. Reaktion von cis-Dichloro-bis(triethylphosphan)platin(II) mit 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α , β -D-glucopyranosid und CS_2

In unserem Arbeitskreis fand R. Schierl ³⁰⁾ eine elegante Methode zur Darstellung von Dithiocarbamatkomplexen aus cis- $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{PR}_3)_2$, primären Aminen und CS_2 . Wird als Aminkomponente ein Aminomonosaccharidderivat (Gl.3) eingesetzt, z.B. 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α , β -D-glucopyranosid, so kann 8 als gelber Festkörper erhalten werden.

Komplex 8 ist relativ luftstabil und in fast allen organischen Lösungsmitteln löslich.



2.2. IR-Spektren

Die IR-spektroskopischen Untersuchungen der Reaktion in Lösung stimmen mit den Beobachtungen Schierls überein, daß im Verlauf der Reaktion ein Verschwinden der $\nu(\text{CS}_2)$ -Schwingungsbande bei 1510 cm^{-1} mit dem Erscheinen der $\nu(\text{C=N})$ -Schwingungsbande bei 1565 cm^{-1} einhergeht.

Die wichtigsten IR-Daten sind in Tab.3 zusammengefaßt.

Tab.3 Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von 8 in Nujol/Hostaflon

Verb.	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})_s$	$\nu(\text{C-S})_{as}$	$\nu(\text{Pt-P})$	$\nu(\text{Pt-S})$
<u>8</u>	1565br	925m 1028sh 1085sh	913m	632sh	420w 430w	319w

2.3. ^1H -NMR-Spektrum

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 8 wird durch die zahlreichen Überlagerungen der Zuckergerüstprotonen-Multipletts sehr kompliziert. Deshalb wird für diese Protonensorte nur der Bereich von 3.57-4.93 ppm angegeben. Die übrigen Protonen lassen sich leicht zuordnen. Ihre Daten sind in Tab.4 zusammengefaßt.

Tab.4 ^1H -NMR-Daten (ppm) von 8 in CDCl_3

Verb.	PC_2H_5	OH	$\text{CH}_{\text{Zucker}}$	OCH_3	OC_6H_5
<u>8</u>	0.96-1.95m	3.5s	3.57-4.93 ^{a)}	3.37s	7.27-7.49m

a) überlagerte Multipletts

2.4. ^{31}P -NMR-Spektrum

Analog zu bereits beschriebenen Komplexen ähnlicher Struktur ³⁰⁾, sind die Phosphoratome P_a und P_b der Verbindung 8 nur scheinbar äquivalent. Dies ist an der Aufspaltung der ^{195}Pt -Satelliten zu erkennen, während nur ein ^{31}P -Signal zu sehen ist (Tab.5).

Tab.5 ^{31}P -NMR-Daten von 8 in CDCl_3

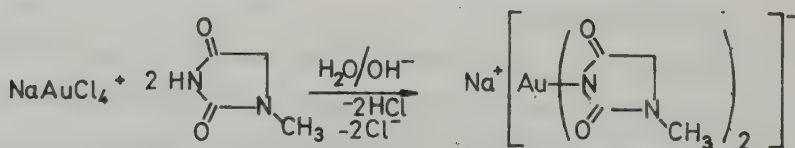
Verb.	$^{31}\text{P}_a$	$^{31}\text{P}_b$	$J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_a}$	$J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_b}$	$J_{^{31}\text{P}_a-^{31}\text{P}_o}$
	ppm	ppm	Hz	Hz	Hz
<u>8</u>	4.38s	4.38s	2972.5	2988.7	_____

3. Komplexe mit Aminliganden

3.1. Umsetzung von NaAuCl_4 mit Aminoalkoholen

Au (III) stellt wie Pt(II) ein d^8 -System dar und bildet wie dieses Komplexe mit vorwiegend quadratisch-planarer Struktur. Die höhere Kernladungszahl und Oxidationsstufe in Au(III)-Komplexen bewirkt ein von Pt(II)-Komplexen doch sehr unterschiedliches Verhalten. So wird Gold(III) leicht zu Gold(I) oder zum Metall reduziert. Deshalb sind bisher nur wenige Gold(III)-Amin-Komplexe beschrieben worden ³¹⁻³⁴). Bei der Reaktion von Gold(III) mit den Aminosäuren L = Prolin oder Hydroxyprolin wurden salzartige Verbindungen mit gemischten Oxidationsstufen gemäß $[\text{AuL}_2]^{+1}[\text{AuCl}_4]^{+3}$ erhalten ³⁵). Die erste stabile Au(I)-Spezies mit zwei linear koordinierten, weichen Donorliganden konnte bei der Reaktion von NaAuCl_4 mit Hydantoin aus wäßriger, alkalischer Lösung isoliert werden (Gl.4) ³⁶).

Gl.4



Im folgenden werden einige relativ stabile Au(I)-Verbindungen mit härteren N-Donoren beschrieben. Gewöhnlich wird das weiche Au(I) vorwiegend durch weiche Liganden wie S- oder P-Donoren stabilisiert. Die Tatsache, daß das Homologe Ag(I) mit harten Donoren sehr stabile Komplexe wie $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ bildet, vergrößert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ähnlicher, stabiler Au(I)-Spezies.

Wie besonders aus ESCA- und IR-Spektren zu schließen ist, wurden bei der Umsetzung von NaAuCl_4 mit Aminoalkoholen in wäßriger, neutraler Lösung relativ stabile Verbindungen des Typs $[\text{AuL}_2]^{+1}[\text{AuCl}_4]^{+3}$ (9a - 9c) erhalten, wobei offensichtlich der Aminoalkohol als Reduktionsmittel wirkt.

$[\text{AuL}_2]^{+1}[\text{AuCl}_4]^{+3}$ <u>9</u>	Ligand L	Komplex
	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$	<u>9a</u>
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$	<u>9b</u>
	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{NH}_2}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$	<u>9c</u>

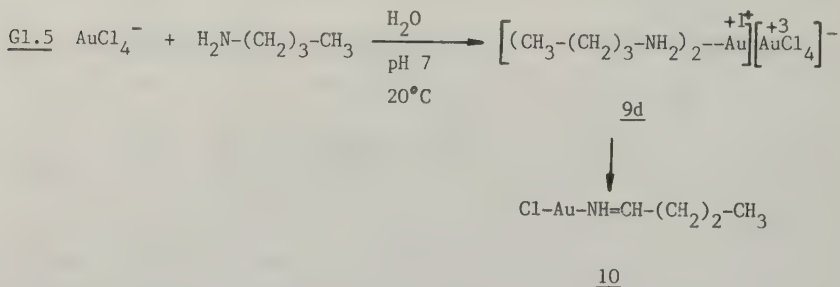
Die gelben, stark hygroskopischen Verbindungen 9a - 9c sind in Wasser sehr schwer löslich. Sie fallen sofort bei Zutropfen des jeweiligen Aminoalkohols zur wäßrigen Lösung des NaAuCl_4 aus. An Luft und Licht zersetzen sie sich unter Bildung braunschwarzer Öle und Abscheidung von metallischem Gold. Die Spektren der Verbindungen sind in Kap. 3.5., 3.6. und 3.7. beschrieben.

3.2. Umsetzung von NaAuCl_4 mit n-Butylamin

Bei der Reaktion von NaAuCl_4 mit n-Butylamin in wäßriger Lösung (Gl.5) findet eine interessante Reaktion statt. Nach einiger Zeit hellt sich die Lösung stark auf und es fällt ein fast farbloser Niederschlag aus. Dieser wird nach Abtrennen und Waschen mit Wasser erneut in Ether aufgenommen. Mit Pentan kann eine völlig farblose Verbindung gefällt werden. Diese ist sehr licht- und luftempfindlich. Sie zersetzt sich unter Bildung von vio-

lettem Au(O).

Alle chemischen Eigenschaften sprechen deutlich für eine Au(I)-Verbindung. Aufgrund von C,H,N-Analysendaten, ^1H -NMR-Spektren und IR-Spektren, wird für diese Verbindung die Struktur 10 angenommen.



Möglicherweise bildet sich 10 über die Zwischenstufe 9d, die dem Strukturtyp der in Kap. 3.1. beschriebenen Verbindungen 9a - 9c gleichkommt. Die wenig wasserlöslichen Verbindungen 9a - 9c können leicht isoliert werden. 9d weist bessere Wasserlöslichkeit auf, weshalb sich das thermodynamisch stabilere Produkt 10 ausbilden kann.

Solche oxidativen Dehydrierungen von Aminen zu Iminen oder Nitrilen, die durch Koordination an ein Metallzentrum katalysiert werden, sind bereits bekannt ³⁷⁻⁴⁰). Am Beispiel einer Ru(IV)-Verbindung wird dieser Reaktionstyp sehr deutlich erklärt ⁴¹). Zuerst erfolgt eine Oxidation des Metallzentrums zu einer möglichst hohen Oxidationsstufe. Anschließend findet ein intramolekularer Redoxprozeß statt, wobei der Ligand oxidiert, das Metall reduziert wird.

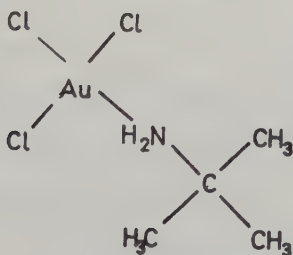
Die Triebkraft der in Gl.5 beschriebenen Redoxreaktion wird bei Betrachtung der angenommenen Zwischenstufe 9d aus folgenden Gründen plausibel:

- bei Koordination der Aminogruppe an Au(I) wird die Acidität der NH_2 -Pro-

- tonen erhöht, sodaß sie leichter abdissoziieren können.
- Im Gegensatz zu dem in Gl.4 beschriebenen Bis(hydantoinato)gold(I)-Komplex besitzt 9d ein zur Aminogruppe α -ständiges H-Atom, was eine Dehydrierung überhaupt erst ermöglicht.
 - Die thermodynamische Stabilität beruht auf der Stabilisierung von Au(I) durch die Iminogruppe als weicherer N-Donor im Vergleich zur Aminogruppe.
- Die Spektren der Verbindung 10 sind in Kap. 3.6. und 3.7. beschrieben.

3.3. Umsetzung von NaAuCl_4 mit tert-Butylamin

Bei der Reaktion von NaAuCl_4 mit tert-Butylamin in wäßriger, neutraler Lösung im molaren Verhältnis 1:1 fällt die Neutralverbindung 11 aus.



11

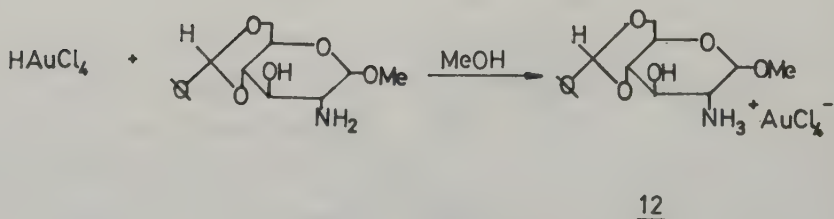
Auf diese Struktur wird anhand der $\nu(\text{AuCl})$ -Valenzschwingungen im IR-Spektrum (Tab.7) geschlossen. Entsprechend C_{2v} -Symmetrie (mit L = tert-Butylamin als Punktmasse) erscheinen drei $\nu(\text{Au-Cl})$ -Banden bei 352, 360 und 370 cm^{-1} der Rassen $2A_1 + B_1$ für die $\nu(\text{AuCl})$ -Schwingung trans zum tert-Butylamin und für die symmetrische und antisymmetrische $\nu(\text{Au-Cl})$ -Schwingung der beiden einander gegenüberliegenden Au-Cl-Bindungen. Dieser Befund stimmt

mit Literaturdaten ähnlicher quadratisch-planarer Au(III)-Verbindungen der Struktur AuCl_3L , wobei $\text{L} = \text{Amin}$, überein ⁴²⁾.

3.4. Umsetzung von HAuCl_4 mit 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α,β -D-glucopyranosid

1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α,β -D-glucopyranosid ist in Wasser schwerlöslich und wurde daher in Methanol direkt mit Tetrachlorogold-säure umgesetzt. Bei der gelben, kristallinen Verbindung, die durch Einengen des Lösungsmittels erhalten wird, handelt es sich um das Ammoniumsalz 12 (Gl.6)

Gl.6



Dies geht besonders aus den C,H,N-Analysenwerten und dem IR-Spektrum (Tab.7) hervor. Verglichen mit dem Ligandenspektrum, das zwei $\nu(\text{NH}_2)$ -Valenzschwingungen bei 3378 und 3360 cm^{-1} aufweist, sind im Spektrum der Verbindung 12 die N-H-Absorptionen in Lage und Aussehen stark verändert. Bei 3160 cm^{-1} tritt eine breite Bande auf, die einer $\nu(\text{NH}_3^+)$ -Valenzschwingung zugeordnet werden kann. Die antisymmetrische Deformationsschwingung $\delta(\text{NH}_3^+)$

wird der Bande bei 1683 cm^{-1} zugeschrieben. Die scharfe $\nu(\text{AuCl})$ -Bande bei 360 cm^{-1} ist charakteristisch für das AuCl_4^- -Ion.

3.5. ESCA-Spektrum der Verbindung 9b

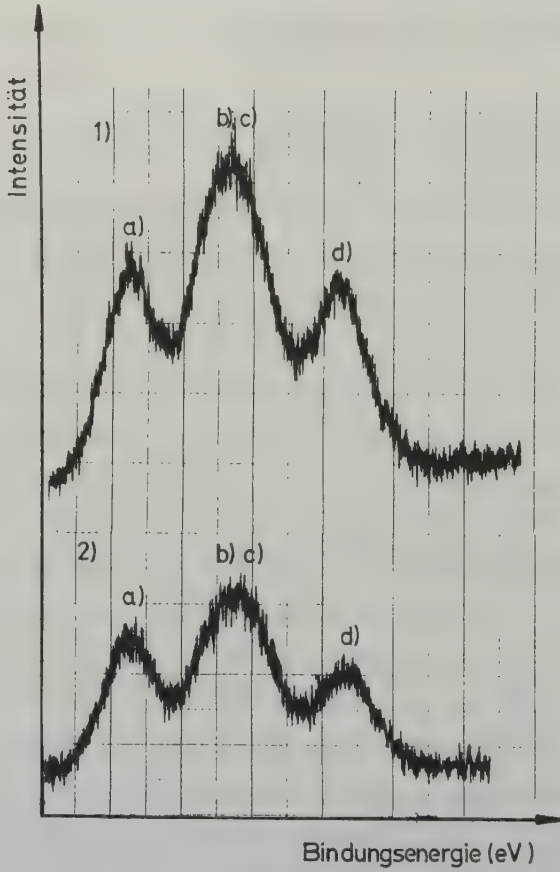
Die ESCA-Spektroskopie liefert wichtige Hinweise für die Oxidationsstufen eines Elementes ⁴³⁾.

Da für die Verbindung 9a - 9c die gleiche Struktur angenommen wird, wurde stellvertretend für alle drei Verbindungen das Spektrum von 9b vermessen. Dieses weist drei Signale mit einer Intensitätsverteilung 1:2:1 auf (Abb.2). Wie ein Literaturvergleich zeigt ⁴⁴⁾, handelt es sich dabei jeweils um die $4f_{7/2}$ - und $4f_{5/2}$ -Bindungsenergien von Au(I) und Au(III). Das Auftreten von nur drei Signalen anstatt der erwarteten vier, beruht auf dem Zusammenfallen der Bindungsenergien $4f_{5/2}$ von Au(I) und $4f_{7/2}$ von Au(III) in einem Signal.

Es wurden zwei Messungen derselben Probe im Abstand von sechs Stunden durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, daß infolge von Zersetzung bereits bei der ersten Messung Au(III) und Au(0) im Verhältnis 1:1 vorlagen, ist gering. Jedoch war bei der zweiten Messung eine deutliche Zersetzung zu elementarem Gold festzustellen. Dies wird an der Abnahme des Signals d) bei gleichzeitiger Zunahme des Signals a) in Abb.2 ersichtlich. Nach Literaturangaben unterscheiden sich die Bindungsenergien von Au(I) und Au(0) nur um 0.5 eV ⁴⁴⁾, sodaß sie in Abb.2 im Signal a) zusammenfallen.

Die Bindungsenergien der zweiten Messung stimmen sehr gut mit den gefundenen Literaturwerten für die $4f_{7/2}$ -Bindungsenergien verschiedener Au(I)- und Au(III)-Verbindungen überein. Es kann somit der für die Verbindungen 9a - 9c vermutete Strukturtyp $[\text{AuL}_2]^+[\text{AuCl}_4]^-$ bestätigt werden.

Abb.2 ESCA-Spektrum von 9b



- 1) erste Messung 2) zweite Messung a) $4f_{7/2}$ von Au(I)
b) $4f_{5/2}$ von Au(I) c) $4f_{7/2}$ von Au(III) d) $4f_{5/2}$ von Au(III)

Tab.6 Bindungsenergien (eV) von 9b

	Bindungsenergien(eV) unkorr. bez. Oberflä- chenaufladung		Bindungsenergien(eV) korr. bez. Oberflä- chenaufladung ^{g)}	
	4f _{7/2}		4f _{7/2}	
	Au(I)	Au(III)	Au(I)	Au(III)
1. Messung	e)			
1200	90.9	94.0	86.3	90.4
2. Messung	f)			
1800	88.1	92.7	84.5	88.7

e) $C_{1s} = 289.9$ f) $C_{1s} = 288.9$ g) $C_{1s} = 285.3$

3.6. IR-Spektren

Aufgrund der hygrokopischen Eigenschaften von 9a - 9c sind die IR-Banden deutlich verbreitert. Die unkoordinierte OH-Gruppe absorbiert bei allen drei Verbindungen im Bereich von $3500 - 3600 \text{ cm}^{-1}$. Die $\nu(\text{NH}_2)$ -Schwingungen liegen in dem für koordinierte NH_2 -Gruppen typischen Bereich von $3000 - 3200 \text{ cm}^{-1}$. 9c zeigt die erwarteten zwei Banden bei 3090 und 3190 cm^{-1} , 9a und 9b weisen jeweils nur eine Bande bei 3170 und 3160 cm^{-1} auf. Die Banden im Bereich $450 - 462 \text{ cm}^{-1}$ sind vermutlich $\nu(\text{Au-N})$ -Schwingungen. Für das AuCl_4^- -Ion ist bei 360 cm^{-1} gemäß der Symmetrie D_{4h} eine einzige Bande zu erwarten. Dies ist auch bei 9a - 9c der Fall, jedoch ist die Bande stets sehr breit. Möglicherweise ist dies auf eine Erniedrigung der Symmetrie durch H-Brücken zurückzuführen.

Verbindung 10 weist im Vergleich zum Liganden anstatt zwei, nur mehr eine scharfe $\nu(\text{NH})$ -Valenzschwingung entsprechend der Iminogruppe bei 3178 cm^{-1}

Tab.7 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) von 9a, 9b, 9c, 10, 11 und 12 in Nujol/Mestaflon

Verb.	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{=C-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{Au-N})$	$\nu(\text{Au-Cl})$
<u>9a</u>	3500m	3170s br	-	-	1575s	1040br	450w	340s br
<u>9b</u>	3500m	3160s br	-	-	1567s	1017br	450w	360s br
<u>9c</u>	3600m	3190s br	-	-	1590s	1015sh	462w	365sh
		3090s br						
<u>10</u>	-	3178s	3090m	1562s	1555s	-	-	-
<u>11</u>	-	3168s 3210s	-	-	1564s	-	465w	352m 360m
<u>12</u>	3460s	3160br	-	-	1594s	990-1120br	444w	370m 360s

auf. Die $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingung wird der intensiven Bande bei 1562 cm^{-1} zugeteilt, die fast mit der $\delta(\text{NH})$ -Deformationsschwingung bei 1555 cm^{-1} zusammenfällt. Nach Literaturangaben entspricht die mittelstarke Bande bei 3090 cm^{-1} der $\nu(\text{C}=\text{H})$ -Valenzschwingung am ungesättigten Kohlenstoffatom ⁴⁵⁾. Die wichtigsten IR-Daten sind in Tab.7 zusammengefaßt.

3.7. ^1H -NMR-Spektren

9a - 9c sind in d^6 -DMSO nur kurzzeitig stabil (Goldabscheidung). Bei Koordination der Aminogruppe ist eine Tieffeldverschiebung der NH_2 -Protonen zu erwarten ⁴⁶⁾. Die Signale bei 7.43 und 6.33 ppm sind wegen des Kernquadrupolmoments des Stickstoffatoms stark verbreitert. Die Signale der übrigen Protonen können nicht eindeutig zugeordnet werden (Tab.8). Im Spektrum der Verbindung 10 wird das stark zu tiefem Feld verschobene, breite Signal bei 8.1 ppm dem CH-Proton der Imino-Gruppe zugeteilt. Ein Vergleich mit einigen in der Literatur beschriebenen Iminokomplex-Spektren ⁴⁷⁻⁴⁹⁾ bestätigt diese Annahme. Dies wird als sehr wichtiges Indiz für die angenommene Struktur 10 gewertet. Die CH-Protonen bilden schlecht aufgelöste Multipletts im Bereich von 1.8 - 1.3 ppm. Eine Zuordnung dieser Signale ist daher nicht möglich. Die wichtigsten Daten finden sich in Tab.8

Tab.8 Charakteristische ^1H -NMR-Daten (ppm) von 9b und 10

Verb.	CH_3	CH_2	NH_2	$=\text{CH}$
<u>9b</u> a)	0.92t	1.67m 2.1-3.8m	7.43br 6.23br	—
<u>10</u> b)	0.94t	1.8-1.3m 3.0	c)	8.1 br

a) in d^6 -DMSO b) in CDCl_3 c) aufgrund Kernquadrupolmoment keine eindeutige Zuordnung möglich

3.8. Pharmakologische Aktivität von 10 und 11

Einige Au(III)-Verbindungen, wie $[\text{Au}(\text{5-diazauracil})_2\text{Cl}_2] \text{Cl}^{42)}$, aber auch Au(I)-Verbindungen, wie das bereits erwähnte Antirheumatikum 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- β -glucopyranosyl-triethylphosphin-Au(I) "Auranofin"⁵⁰⁾ zeigen im Tierversuch Antitumorwirkung (Kap.7). Verbindung 10 und 11 wurden an L1210 Leukämie der Maus durch Injektionen in einer Einzeldosis von 64 mg/kg und in mehreren Dosen bis zu 32 mg/kg innerhalb fünf Tagen getestet. Verbindung 9 zeigte keine Wirksamkeit, Verbindung 10 erwies sich als außerordentlich toxisch.

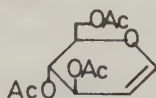
4. Knüpfung von Metall-Kohlenstoff-Bindungen zwischen Übergangsmetallen und Monosaccharidderivaten

4.1. Oxidative Addition von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-~~g~~-D-glucopyranosylbromid an Bis(triphenylphosphan)-ethen-platin(0)

Metallorganische Verbindungen werden in den letzten Jahren zunehmend für die organische Synthese genutzt⁵¹⁻⁵³⁾.

Metallorganische Verbindungen mit Zuckerliganden erscheinen aufgrund ihrer hohen Regio- und Stereoselektivität besonders zur asymmetrischen Synthese von Naturstoffen brauchbar¹²⁻¹⁴⁾. Als Kohlenhydratderivate eignen sich besonders solche mit stark dipolarer Doppelbindung. So bürden Pyranosen mit Enoläterfunktionen wie z.B. das Tri-O-acetyl-D-glucal 13 für hohe Regioselektivität bei nucleophilen Additionen⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Als Katalysator haben sich dabei Pd(0)- und Pd(II)-Verbindungen am besten bewährt. Es wurden aber auch Kobalt- und Eisencarbonyle wie $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ⁵⁷⁻⁵⁹⁾ und $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ ⁶⁰⁾ eingesetzt.

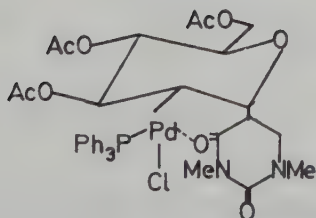
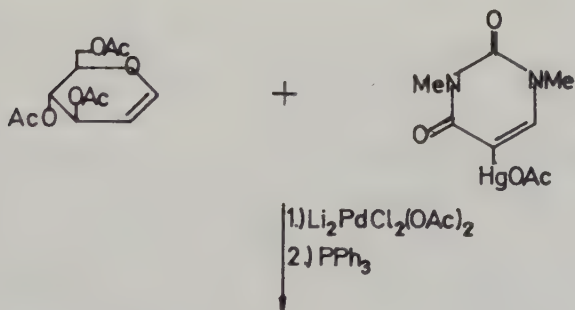
Dabei gelang nur selten die Isolierung stabiler Zwischenstufen in Form metallorganischer Kohlenhydratkomplexe, in denen ein Gerüstkohlenstoffatom des Zuckerderivats mit dem Metall durch eine σ -Bindung verknüpft ist.



13

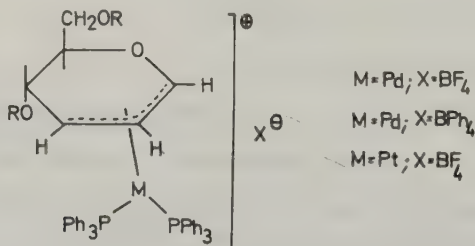
So gelang bei der Untersuchung palladiumkatalysierter Reaktionen von Enol-ethern mit Pyrimidinylquecksilberacetat zur Synthese von C-Nucleosiden die Isolierung einer stabilen, palladiumhaltigen Zwischenstufe 14 ⁶¹⁾ (Gl.7)

Gl.7



14

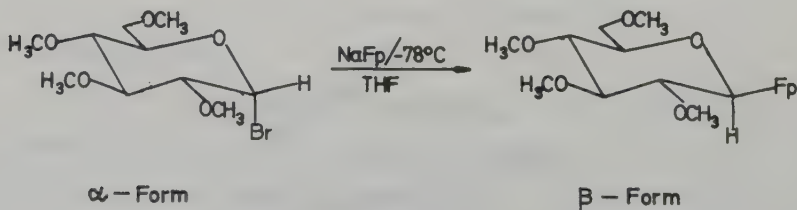
Die Stabilität dieser Verbindung ist erstaunlich, da trotz des β -ständigen H-Atoms keine β -Eliminierung unter Bildung einer Pd-H-Verbindung erfolgt. In unserem Arbeitskreis konnte durch Reaktion von 13 mit $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ 6 unter $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -Katalyse ein kationischer Allylkomplex des Typs



erhalten werden ⁶²⁾.

Eine ungewöhnlich stabile Eisenverbindung ⁶³⁾ ergab sich bei der nucleophilen Substitution am anomeren Zentrum C_1 des Zuckerderivats 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosylbromid mit Natrium-(η^5 -cyclopentadienyl)dicarbonylferrat (NaFp) in THF (Gl.8).

Gl.8



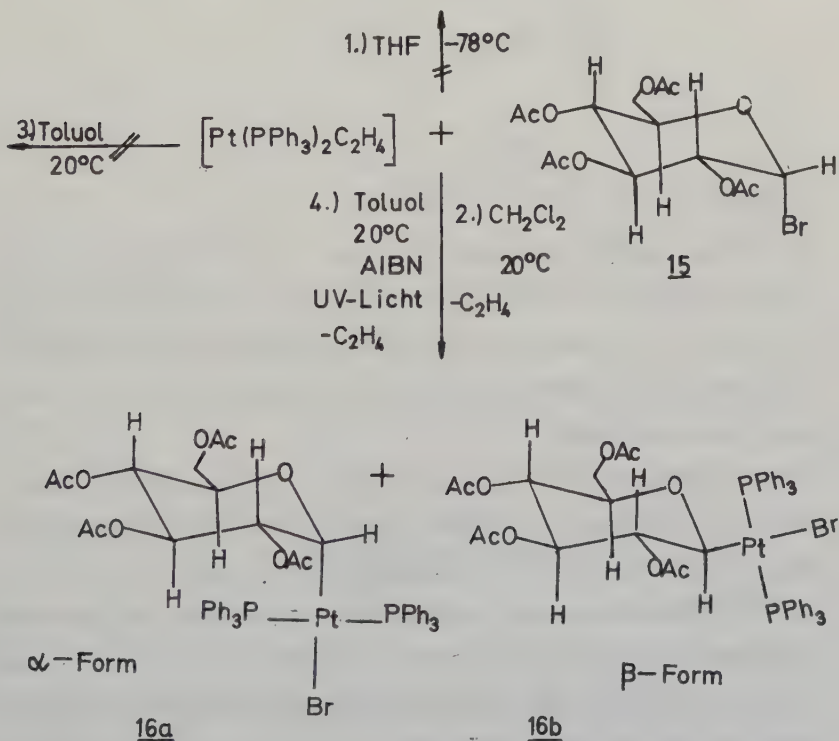
Durch Inversion am Kohlenstoffatom C_1 entsteht ausschließlich das β -Anomere, sodaß für diese Reaktion ein reiner $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus angenommen werden kann.

Bekanntlich werden Monoalkylkomplexe durch oxidative Addition eines Alkylhalogenids an Pt(0) -Verbindungen erhalten ⁶⁴⁻⁶⁶).

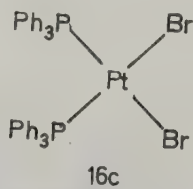
Es wurde nun versucht, den Mechanismus der oxidativen Addition des C_1 -halogenierten Monosaccharidderivates 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid 15 an $\text{Pt(PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ 6 durch die Bildung einer stabilen Pt-C_1 -Bindung analog zur oben erwähnten Methode aufzuklären.

Die Reaktion wurde mehrmals unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt (Abb.3).

Abb.3



Versuch 1) in THF bei tiefen Temperaturen führte zu keiner Reaktion. Dies beruht vermutlich auf der geringen Löslichkeit des Ausgangskomplexes 6 und seiner im Vergleich zu (NaFp) geringeren Nucleophilie. Bei der Umsetzung 2) in Methylenchlorid bei Raumtemperatur wird ein hellbeigefarbener, stabiler Festkörper erhalten. Dieser ist gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Bekanntlich werden bei der Verwendung sekundärer Alkylhalogenide leicht die entsprechenden Bishalogenokomplexe gebildet ⁶⁷⁾. Auch das Gemisch 16a + 16b zersetzt sich allmählich in Aceton, DMSO, CH₂Cl₂ oder Toluol unter Bildung von schwerlöslichem cis-Pt(PPh₃)₂Br₂ 16c.



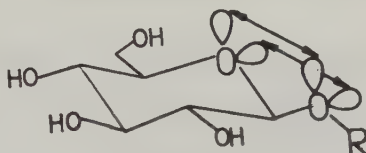
Wie aus spektroskopischen Untersuchungen hervorgeht (Abschn.4.3.), handelt es sich dabei um das Anomerengemisch 16a und 16b (Abb.3). Beide Verbindungen liegen in der quadratisch-planaren trans-Konfiguration vor. Platin(II)-Verbindungen dieses Typs mit Monosaccharidalkylliganden sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Wie das ¹H-NMR-Spektrum (Abschn.4.4.2.) zeigt, ist das Monosaccharidhalogenid in CH₂Cl₂ lange Zeit in seiner α-Form stabil, sodaß eine Anomerisierung vor der Reaktion mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Laut ³¹P-NMR-Spektrum beträgt das Konzentrationsverhältnis der beiden anomeren Formen in CD₂Cl₂ 47:53. Das erscheint verwunderlich, da die syn-äquatoriale β-Konformation 16b eine wesentlich größere thermodynamische Stabilität aufweisen und somit in höherer Konzentration vorliegen sollte als die α-Konforma-

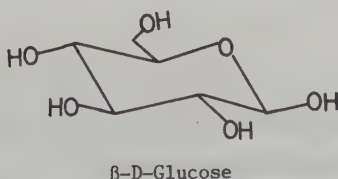
tion 16a. Jedoch kann dieses Phänomen auf den sogenannten "anomeren Effekt" zurückgeführt werden ⁶⁸⁾. Die freien Elektronenpaare anomerer äquatorialer OR-Substituenten am C₁-Atom des Zuckermoleküls treten mit den freien Elektronenpaaren des Ringsauerstoffs in Wechselwirkung. Eine solche Dipol-Dipol-Wechselwirkung destabilisiert das gesamte Molekül und wird als "anomerer Effekt" bezeichnet (Abb.4)

Abb.4 Anomerer Effekt



Die Destabilisierung ist bei allen β -Formen vorhanden, aber in wässriger Lösung durch Wechselwirkung mit H₂O-Molekülen abgeschwächt. In weniger polaren Lösungsmitteln ist z.B. D-Glucose trotz der axialen Lage der anomeren Hydroxylgruppe in der α -Form stabiler

Abb.5



Die äquatoriale OR-Gruppe wird in der β -Form 16b durch den Platin(II)-Komplex ersetzt. So ist es möglich, daß die Dipol-Dipol-Wechselwirkung der besetzten d-Orbitale des Platin(II) mit den freien Sauerstoffelektronenpaaren des Zuckers eine dem "anomeren Effekt" entsprechende Destabilisierung bewirkt. Auf diese Weise kann die unerwartet hohe Konzentration der α -Form 16a in Lösung erklärt werden.

4.1.1. Betrachtungen zum Reaktionsmechanismus

Der Mechanismus der oxidativen Addition von Alkylhalogeniden an $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen^{69, 70}). Dabei wird ein $\text{S}_{\text{N}}2$ - und ein radikalischer Mechanismus diskutiert.

Der Weg, den die Reaktion einschlägt, hängt von mehreren Faktoren ab, wie Art der C-Halogenid-Bindung, Nucleophilie des Platinkomplexes, Polarität des Lösungsmittels usw.

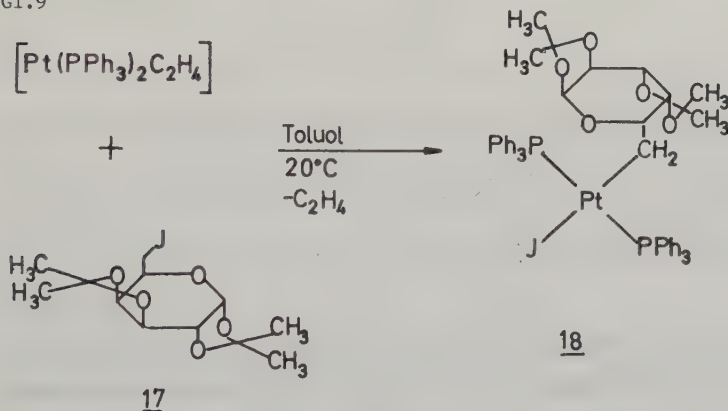
Reaktion 2) verlief in CH_2Cl_2 zum Teil unter Retention (α -Anomer), zum Teil unter Inversion (β -Anomer). Dies spricht für einen Radikalmechanismus. Der Nachweis einer radikalischen Zwischenstufe wird häufig durch Radikalfänger erbracht, die einen hemmenden Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausüben⁷¹). Auch Lösungsmittel wie Toluol wirken als schwache Radikalfänger. Entsprechend dem oben postulierten Radikalmechanismus findet unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in Umsetzung 1) (Abb.3) in Toluol keine Umsetzung statt. Erst nach Zusatz einer Spur Azobisisobutyronitril (AIBN) als Radikalstarter und vierstündigem Bestrahlen der Toluollösung mit UV-Licht, konnte Versuch 2) reproduziert werden. Es wurden wiederum die Anomeren 16a und 16b erhalten. Sie weisen völlig analoge Spektren und C,H,N-Analysen auf. Die Spektren werden zusammen mit der nachfolgend beschriebe-

nen Verbindung 18 in Abschn. 4.3. angegeben.

4.2. Oxidative Addition von 1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-jodo- α -D-galactopyranose an $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$

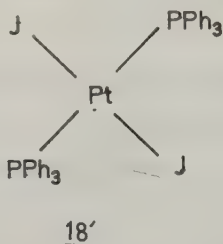
Die Umsetzung des primären Monosaccharidhalogenids 1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-jodo- α -D-galactopyranose 17 mit $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ 6 in Toluol bei Raumtemperatur liefert Verbindung 18 (Gl.9).

Gl.9



Am C₆-Atom des Monosaccharidderivats 17 ist zwar die Bildung von Anomeren ausgeschlossen, jedoch bietet Verbindung 18 gute Vergleichsmöglichkeiten mit 16a und 16b bei der Diskussion der Spektren. Die farblose Verbindung 18 ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. Beim Versuch Kristalle zu ziehen, wurde 18 in Aceton gelöst und mit einem Ether/Pentan-Gemisch überschichtet. Nach dreiwöchigem Stehen an Licht bei Raumtemperatur

kristallisierten stark gelb gefärbte, nadelförmige Kristalle aus. Nach Röntgenstrukturanalyse und IR-Spektrum erwies sich die Verbindung jedoch als trans- $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{J}_2$ 18'.



Die Bildung von 18' erfolgt wesentlich langsamer, als die von 16c. Dies ist verständlich, da es sich im ersten Fall um ein sekundäres, im zweiten Fall um ein primäres Alkylhalogenid handelt. Aufgrund des größeren trans-Effektes des Jodids liegt 18' als trans-Isomeres vor; Bromid besitzt einen schwächeren trans-Effekt, weshalb 16c ausschließlich cis-konfiguriert ist.

Bei der Umsetzung von 15 mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in Toluol oder CH_2Cl_2 wurde ein intensiv gelb gefärbtes Gemisch aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dessen Zersetzungsprodukten und der Bishalogenoverbindung $\text{J}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ erhalten.

4.3. Diskussion der Spektren

4.3.1. IR-Spektren von 16a+16b, 16c, 18 und 18'

Wie in 2.1. bereits erwähnt, kann aufgrund von Lage, Anzahl und Intensitätsverhältnis der δ_{PC_3} -Schwingungen im Bereich $500 - 550 \text{ cm}^{-1}$ auf das

Vorliegen von cis- oder trans-Isomeren geschlossen werden. Danach besitzen die Verbindungen 16a+16b, 18 und 18' trans-Struktur; 16c liegt dagegen in der cis-Form vor (Abb.6)

Einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen von cis- oder trans-Isomeren geben die ν (Pt-Hal)-Valenzschwingungen im Bereich von $350 - 190 \text{ cm}^{-1}$. Während für die quadratisch-planaren cis-Isomeren wegen ihrer niedrigen Symmetrie zwei Banden erscheinen, weisen die trans-Isomeren mit höherer Symmetrie nur eine Bande in diesem Bereich auf. Im Anomerengemisch 16a+16b ist entsprechend der trans-Struktur nur eine Bande bei 269 cm^{-1} zu sehen, im Bisbromokomplex 16c zwei Banden bei 190 und 209 cm^{-1} .

Die ν (Pt-J)-Valenzschwingungen können nicht mehr erfaßt werden, da sie unterhalb 200 cm^{-1} erscheinen.

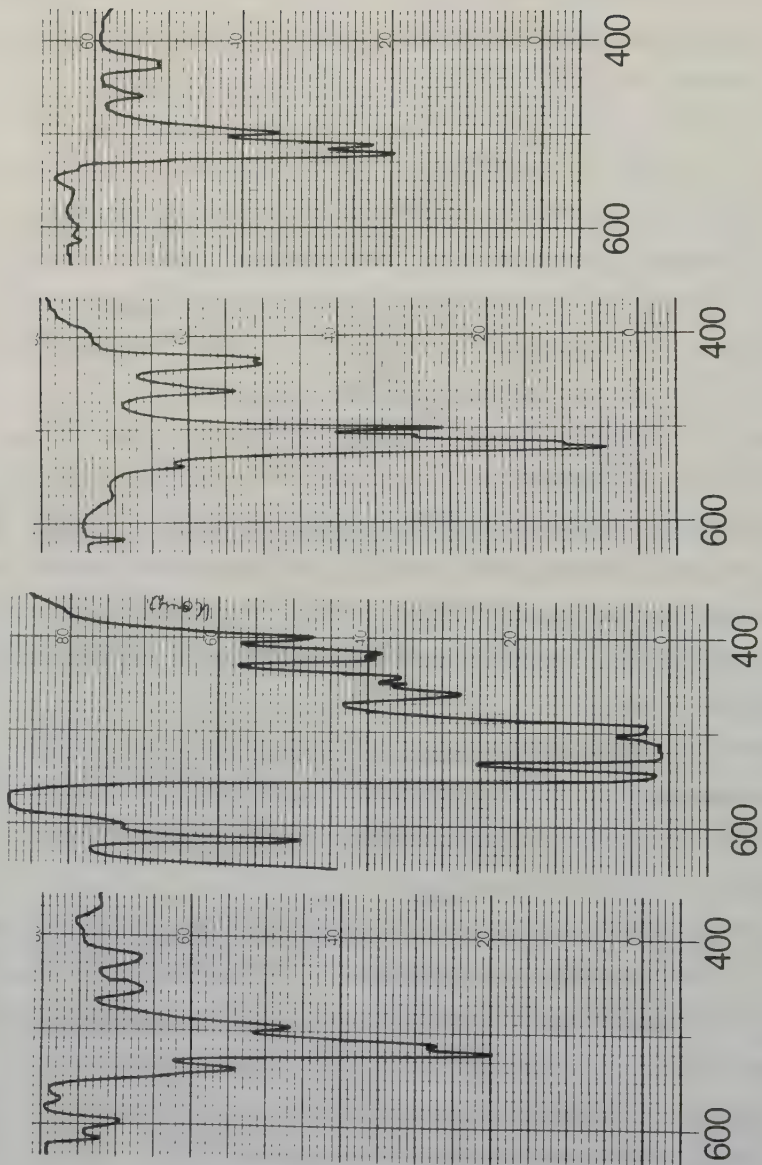
Die ν (Pt-C)-Valenzschwingung von $[\text{Pt}(\text{PPR}_3)_2\text{XR}']$ -Komplexen ($\text{R} = \text{Alkyl}$, Phenyl, $\text{R}' = \text{Alkyl}$, $\text{X} = \text{Halogenid}$) variiert je nach trans-Effekt des gegenüberstehenden Liganden im Bereich $508 - 576 \text{ cm}^{-1}$ ⁷²). Je größer der trans-Effekt des trans-ständigen Liganden, desto stärker wird ν (Pt-C) zu tieferen Wellenzahlen verschoben.

Dieser Effekt kann auch bei 16a+16b und 18 beobachtet werden. So liegen die Pt-C-Absorptionen in der trans-Bromoverbindung bei 540 cm^{-1} , in der trans-Jodo-Verbindung 18 bei 509 cm^{-1} . Dies entspricht der Tatsache, daß J^- einen größeren trans-Effekt aufweist als Br^- .

Die ν (Pt-P)-Valenzschwingungen treten gewöhnlich im Bereich von $460 - 180 \text{ cm}^{-1}$ auf ⁷³). Für cis-ständige Phosphanliganden werden symmetriebedingt zwei Banden, für trans-ständige nur eine Bande erwartet. So weisen die trans-Verbindungen 16a+16b bei 422 cm^{-1} nur eine einzige Bande auf. Im Spektrum von 18 ist eine eindeutige Zuordnung der ν (Pt-P)-Schwingung aufgrund von Überlagerung mit Ligandenschwingungen nicht eindeutig möglich.

Charakteristische IR-Daten sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

Abb. 6 δ_{PC_3} -Schwingungen (cm^{-1}) von 16a+16b, 16c, 18 und 18'



Tab.9 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) von 16a+16b, 16c, 18 und 18'

Verb.	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{Pt-C})$	δ_{PC_3}	$\nu(\text{Pt-P})$	$\nu(\text{Pt-Br})$
<u>16a+16b</u>	1735br	1092s 1022s	550sh	495m 510s 522s 542w	422w	269w
<u>16c</u>	-	-	-	545s 525s 495m 515s	415m 422m	190m 209m
<u>18</u>	-	1060s 1070br	509m	500m 509m 522s	424m ^{a)}	-
		1089s 1022s				
<u>18'</u>	-	-	-	499m 513s 522s	422w 428w	-

a) keine eindeutige Zuordnung

4.3.2. ^{31}P -NMR-Spektren

Das ^{31}P -NMR-Spektrum kann als wichtiges Indiz für das Auftreten eines Anomerengemisches 16a+16b gewertet werden. Es weist zwei ^{31}P -Singulett mit den jeweils zugehörigen ^{195}Pt -Satelliten auf (Abb.7). Der Unterschied der chemischen Verschiebungen $\delta(^{31}\text{P}_a) = 27.65 \text{ ppm}$ und $\delta(^{31}\text{P}_b) = 27.16 \text{ ppm}$ ist sehr gering, sodaß man auf zwei einander sehr ähnliche Verbindungen schließen kann. Die chemische Verschiebung und ebenso die Kopplungskonstanten $J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_a} = 3237.0 \text{ Hz}$ und $J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_b} = 3256.2 \text{ Hz}$ liegen in dem für $\text{trans-Pt}(\text{PPh}_3)(\text{alkyl})\text{X}$ ²⁰⁾ typischen Bereich. In Tab.10 sind neben den ^{31}P -NMR-Daten von 16a+16b auch diejenigen des Ausgangskomplexes $\text{cis-Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ 15 zum Vergleich angegeben.

Abb.7 ^{31}P -NMR-Spektrum der anomeren Platin(II)-Verbindungen 16a+16b



Das ^{31}P -NMR-Spektrum (Tab.10) der Verbindung 18 zeigt nur ein ^{31}P -NMR-Signal bei 25.16 ppm mit den beiden ^{195}Pt -Satelliten. Die Kopplungskonstante $J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}}$ beträgt 3193.4 Hz. Dies deutet zweifellos auf eine trans-Konfiguration hin und steht in gutem Übereinklang mit den IR-Daten. Entsprechend den Erwartungen, wird in diesem Fall auch nur eine Verbindung gebildet, da das an der Koordination beteiligte C_6 -Atom optisch inaktiv ist. Somit ist die Ausbildung anomerer Verbindungen unmöglich.

Tab.10 ^{31}P -NMR-Daten von 6, 16a+b und 18

Verb.	$\delta^{31}\text{P}$		$J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}}$		Lösungsmittel
	ppm		Hz		
<u>6</u>	33.93		3743.8		CD_2Cl_2
	$^{31}\text{P}_a$	$^{31}\text{P}_b$	$J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_a}$	$J_{^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}_b}$	
<u>16a+16b</u>	27.65	27.16	3237.0	3256.2	CD_2Cl_2
<u>18</u>	25.16		3193.4		CDCl_3

4.3.3. ^1H -NMR-Spektren

Die ^1H -NMR-Spektren der Monosaccharidverbindungen 15 und 17 wurden bereits beschrieben (74, 75).

Dagegen ist die Deutung der Protonenspektren der Pt(II) -Verbindungen 16a+16b aufgrund der neu hinzukommenden Kopplungen mit ^{31}P , ^{195}Pt und des nebeneinanderliegenden α, β -Anomerengemisches deutlich komplizierter.

Allgemein kann aufgrund der Koordination an das Platin eine deutliche Hochfeldverschiebung der Signale im Vergleich zum Ligandenspektrum festgestellt werden. Sehr ausgeprägt ist diese erwartungsgemäß für das C₁-gebundene Proton H-1. Während das H-1-Dublett im Liganden bei 6.63 ppm erscheint, wird es im Komplex zu einem ausgedehnten, schlecht aufgelösten Multipllett bei 2.0 ppm aufgespalten. H-1 ist aufgrund des entsprechenden Signalmusters seiner ³¹P- und ¹⁹⁵Pt-Satelliten leicht zu erkennen. Demnach entspricht die Kopplungskonstante $^2J_{^{195}\text{Pt-H}} = 115 \text{ Hz}$. Verglichen mit den entsprechenden Literaturdaten für trans- Pt(PPh₃)₂CH₃X -Komplexe ⁷⁶⁾ erscheint dieser Wert relativ hoch. Jedoch sind entsprechende Literaturdaten mit Monosaccharidderivaten als Alkylrest in Pt(II)-Komplexen bisher nicht bekannt.

Aufgrund der zahlreichen Signalüberlagerungen können genaue Angaben über das Vorliegen der anomeren Verbindungen 16a+16b nicht gemacht werden.

Die Zuordnung der übrigen Protonensignale erfolgt durch Vergleich mit dem Ligandenspektrum.

Dort zeigt H-5 aufgrund der Kopplung mit H-4 und den beiden diastereotopen Protonen H-6 und H-6' ein doppelt aufgespaltenes Dublett bei 4.35 ppm. Im Komplex ist H-5 als einziges Proton zu tieferem Feld verschoben. Es weist ein Septett mit Feinstruktur bei 4.95 ppm auf. Für H-4 würde man durch Kopplung mit H-3 und H-5 ein einfach aufgespaltenes Dublett erwarten. Die Signale fallen jedoch in drei Linien zusammen.

H-3 erscheint als aufgespaltenes Dublett bei 3.6 ppm. Es wird zum Teil von dem komplexen Signalmuster der diastereotopen Protonen H-6 und H-6' überdeckt. H-2 kann nicht eindeutig zugeordnet werden.

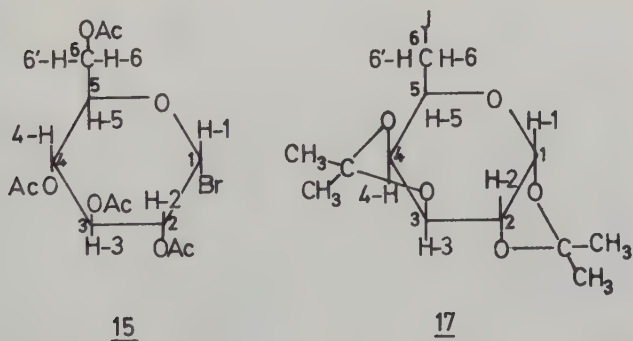
Verbindung 18 besitzt ein wesentlich signalärmeres Spektrum, da hier kein Anomerengemisch vorliegt.

Am stärksten hochfeldverschoben sind die Signale der direkt am koordinierenden C-Atom befindlichen diastereotopen Protonen H-6 und H-6'. Sie bilden im

Bereich von 1.3 - 0.8 ppm ein schlecht aufgelöstes Multipllett, welches mit den Signalen der CH_3 -Protonen der Isopropylidengruppen überlagert ist. Dieser Bereich stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten für $\text{trans-Pt(PPh}_3)_2\text{CH}_3\text{J}$ überein ^{77, 78}). Durch die Koordination erfahren auch alle übrigen Protonensignale der Zuckergerüstprotonen aufgrund der Nähe des Platin(II) eine verstärkte Abschirmung im Vergleich zum Liganden, was sich in einer Verschiebung zu höherem Feld äußert. Sogar das H-1-Dublett liegt um 0.36 ppm bei höherem Feld. H-2 und H-3 bilden komplexe Multipletts im Bereich von 4.0 - 3.84 ppm, H-4 ein ebensolches bei 3.46 ppm. Durch die vielen Überlagerungen war ein Auffinden der $^2\text{J}_{^{195}\text{Pt-H-6}}$ -Kopplungskonstanten nicht möglich. Die ^1H -NMR-Daten sind in Tab.11 angegeben.

Die Nummerierung der Zuckergerüstprotonen erfolgt gemäß Abb.8

Abb.8



Tab.11 $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 15, 16a+16b, 17, 18 und 21^a in ppm

Verb.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6, H-6'	CH ₃	Phenyl
<u>15^b</u>	6.63d	4.85m	5.16m	5.48m	4.35m	4.14m	2.08s 2.0s	-
<u>16a+16b^b</u>							2.03s 2.01s	
<u>17^f</u>	2.0m 5.48d	1.1m 4.36q	3.6m ^d 4.29q	4.2m 4.61q	4.95m 3.93sept	3.47m ^d 3.19q	1.74s 1.76s 1.5s 1.4s	7.87m 7.48m
<u>18^f</u>	5.13d	4.04-3.84m	4.04-3.84m	3.46m	2.72m	1.3-0.8m e)	1.3s 1.31s 1.36s 1.29s	7.73m 7.41m
<u>21^c</u>	5.34d	4.18m ^f	4.4q	4.18m ^f	3.44m	2.37-1.03m	0.95s 0.89s 2.1s CH ₃ (Oxim)	py: 8.61d 8.54d
							1.59s 1.38s	7.75d
							1.28s CH ₃ (isop)	7.22d

a) in Kap.4.4. beschrieben b) in d⁶-Aceton c) in CDCl₃ d) gegenseitige Überlagerung von H-6, H-6' und H-3
e) überlagert mit CH₃-Signalen f) in CD₂Cl₂

Tab. 12 ^{13}C -NMR-Daten (ppm) von 15, 16a+16b, 17 und 18

Verb.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C _(isop)	CH ₃	C=O
<u>15</u>	88.91	73.37	70.93	67.87	70.73	61.79	-	20.70	170.09 170.0 170.0 170.1
<u>16a+16b</u> ^{a)}	30.92	-	69.79	75.31	77.99	63.55	-	21.34 21.02 20.75 20.55 20.47	169.3 169.45 169.87 170.1
<u>17</u>	95.9	70.4	69.9	68.6	71.2	3.9	108.5 107.9	25.7 24.7 24.3	-
<u>18</u> ^{a)}	96.58	72.06	71.41	70.96	74.26	-	107.38 107.9	27.5 26.55 24.22	-
								24.02	

a) Zuordnung unsicher

4.3.4. ^{13}C -NMR-Spektren

Die ^{13}C -NMR-Spektren der Monosaccharidverbindungen 15 und 17 wurden bereits untersucht ^{79, 80}).

Die ^{13}C -NMR-Spektren der Platin(II)-Verbindungen 16a+16b und 18 sind aufgrund der langen Meßdauer und der Zersetzlichkeit der Verbindungen (Bildung eines schwerlöslichen Bishalogeno-Platin(II)-Niederschlages 16c bzw. 18') schwierig zu interpretieren. Besonders das Auffinden der Kopplungskonstanten $J_{^{195}\text{Pt}-^{13}\text{C}}$ und der α - und β -Anomeren wird dadurch unmöglich. Einige ^{13}C -NMR-Daten sind in Tab.12 zusammengefaßt.

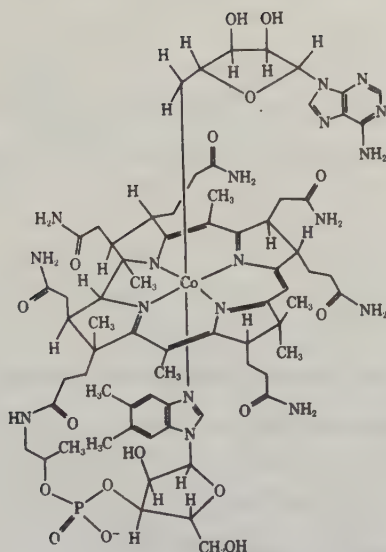
4.4. Oxidative Addition von 1,2:3,4 Diisopropyliden-6-deoxy-6-jodo- α -D-galactopyranose an Bis(dimethylglyoximato)-pyridinkobalt(I)

Eine Reihe von Verbindungen, in denen Kobalt(III) mit einem Gerüstkohlenstoffatom von Zuckerderivaten verknüpft ist, sind lange bekannt ⁸¹).

Neben den bereits in der Einleitung erwähnten Verbindungen ⁵⁷⁻⁵⁹), beansprucht die Vitamin B_{12} -Chemie besonderes Interesse ^{82, 83}). Im Coenzym B_{12} (5'-Desoxy-5'-adenosylcobalamin) (Abb.9) liegt eine Co-C-Bindung vor, was beweist, daß auch in der Natur organometallische Reaktionen ablaufen. Dabei ist das Kobalt(III) mit dem C_5 -Atom des Nucleosidzuckerrestes verknüpft.

Zum besseren Verständnis der chemischen und biochemischen Eigenschaften des Coenzym B_{12} wurden einige einfachere Vitamin B_{12} -Analoge synthetisiert, bei denen entweder der Zucker- oder der Baserest des Nucleosids variieren ⁸²).

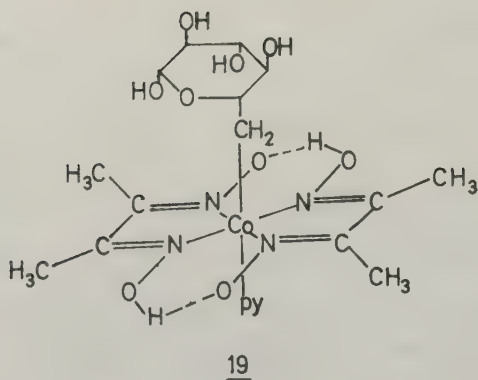
Abb.9 Coenzym B₁₂



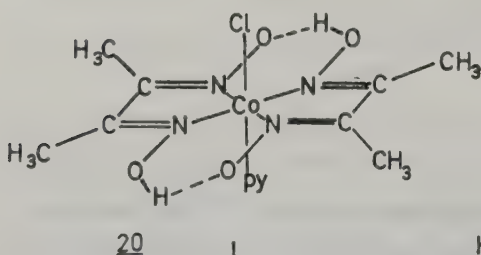
Auch Vitamin B₁₂-Modelle, die sogenannten Cobaloxime⁸⁴⁾, bei denen das Corringerüst durch Dimethylglyoximgruppen ersetzt ist, wurden bereits mit dem Zuckerderivat 6-Deoxy-6-bromo-β-D-glucose bzw. - 6-tosyl-β-D-glucoprano-se zur entsprechenden Cobaloximverbindung 19 umgesetzt (S.42)¹⁶⁾.

Diese Verbindung wurde spektroskopisch nicht näher untersucht. Im folgen-den wird eine ähnliche Verbindung 21 genauer beschrieben. Bei ihrer Darstel-lung wurde dabei nach einer bewährten Methode zur Synthese von kobaltorga-nischen Verbindungen⁸⁴⁾ verfahren.

Das Cobaloxim 20 wird in wäßrigem, alkalischem Methanol unter Lichtausschluß durch Einwirkung von NaBH₄ reduziert, wobei eine blaugrüne Lösung des Cobal-oxims(I) entsteht.



Beim Behandeln dieser Lösung mit dem Monosaccharidderivat 17 kann die Verbindung 21 erhalten werden (Gl.10)

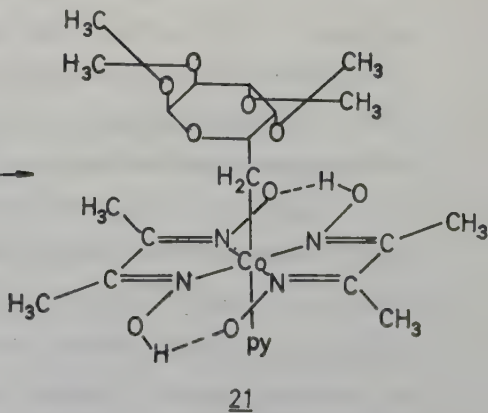
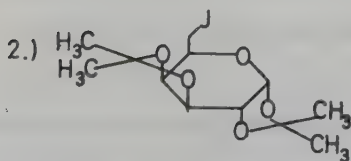


Gl.10

1.) $\text{NaBH}_4/\text{OH}^-$

$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$

$-\text{Cl}^- - \text{J}^-$



Die kräftig orangefarbene Verbindung 21 unterliegt leicht einer photolytischen Co-C-Bindungsspaltung. Sie ist sehr luftempfindlich. Mit dem sekundären Monosaccharidderivat 15 konnte keine klar definierbare, zu 21 analoge Verbindung erhalten werden. Das liegt vermutlich an der längeren Reaktionsdauer von sekundären Alkylhalogeniden bei nucleophilen Substitutionsreaktionen und an der leichten Abspaltbarkeit der Acetylschutzgruppen des Zuckerderivats.

4.4.1. IR-Spektren

IR- aber auch NMR-Frequenzen in oktaedrischen Oximkomplexen werden in Abhängigkeit von der σ -Donorfähigkeit und der π -Akzeptorfähigkeit des äquatorialen Ringsystems auf zweierlei Weise beeinflusst: durch den cis- und den trans-Effekt ⁸⁵⁾.

Ist der axiale Ligand ein guter σ -Donor, so wird die Bindung der trans-axialen Base zum Metall gelockert (trans-Effekt). Infolgedessen wird in Verbindung 21 die $\nu(\text{Co-N}_{\text{py}})$ -Valenzschwingung aufgrund des stärkeren trans-Effektes des Monosaccharidderivats gegenüber der des Liganden 20 um 8 cm^{-1} zu tieferen Wellenzahlen verschoben (Tab.13).

Ein guter σ -Donor erhöht die Elektronendichte am Kobaltatom; dadurch ergibt sich eine bessere Überlappungsmöglichkeit der 3d-Orbitale mit den π^* -, aber auch π^* -Orbitalen des Liganden. Dies führt letztlich zu einer Lockerung der Co-N_(oxim)-Bindung, aber auch der N-O-Bindung (cis-Effekt). Eine Lockerung der Co-N_(Oxim)-Bindung kann im Spektrum der Verbindung 21 nicht beobachtet werden. Die symmetrischen und antisymmetrischen $\nu(\text{Co-N})$ -Schwingungen weisen im Vergleich zur Ausgangsverbindung kaum unterschiedliche Frequenzen auf.

Eine deutliche Verschiebung zu tieferen Wellenzahlen zeigt die $\nu(\text{N-O})_{\text{as}}$ bei 1226 cm^{-1} im Spektrum von 21 verglichen mit 20, wo sie bei 1234 cm^{-1} erscheint.

Die Co-C-Bindung absorbiert bei 322 cm^{-1} , entsprechend dem für $\nu(\text{Co-C})$ -Valenzschwingungen typischen Bereich von $320 - 330 \text{ cm}^{-1}$.

Tab.13 IR-Daten (cm^{-1}) von 20 und 21 in Nujol/Hostafon

Verb.	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{N-O})_{\text{s}}$	$\nu(\text{N-O})_{\text{as}}$	$\nu(\text{Co-N})_{\text{s}}$	$\nu(\text{Co-N})_{\text{as}}$	$\nu(\text{Co-C})$	$\nu(\text{Co-N}_{\text{py}})$
<u>20</u>	1555s	1609m	1086m	1234s	420m	510m	-	265w
	br							
<u>21</u>	1560s	1599m	1085br	1226br	422m	509m	322m	257w
	br							

4.4.2. ^1H -NMR-Spektrum

Da 21 und 18 das gleiche Monosaccharidderivat 17 als Ligand besitzen, erscheint ein Vergleich der Spektren sinnvoll.

Die Signale der Zuckergerüstprotonen erfahren in den Spektren von 18 und 21 eine ausgeprägte Hochfeldverschiebung im Vergleich zum Spektrum des Liganden. Dies beruht auf der abschirmenden Wirkung des elektronenreichen Koordinationszentrums Co(III) bzw. Pt(II). Verständlicherweise macht sich diese im d^6 -System des Co(III)-Atoms weniger bemerkbar als im d^8 -System des Pt(II)-Atoms. Am deutlichsten wird diese Hochfeldverschiebung für die unmittelbar an der Koordinationsstelle gelegenen diastereotopen H-6- und H-6'-Protonen. So erscheint das diesen beiden Protonen entsprechende Multi-

plett im Spektrum von 21 im Bereich von 2.37 - 1.03 ppm, im Spektrum von 18 im Bereich von 1.3 - 0.8 ppm.

Da der Zuckerrest in Verbindung 21 einen stärkeren trans-Effekt aufweist, als der Chloridligand im Ausgangskomplex 20, werden die Methylprotonen der äquatorialen Dimethylglyoximliganden in Verbindung 21 stärker abgeschirmt. Dies äußert sich in einer Hochfeldverschiebung der Methylprotonensignale von 2.39 ppm im Liganden ⁸⁶⁾ zu 2.05 ppm in Verbindung 21. Gleichzeitig wird die axiale Co-N_{py}-Bindung gelockert, was sich hauptsächlich bei den β -ständigen aromatischen Protonen in der erwarteten Tieffeldverschiebung um 0.35 ppm bemerkbar macht.

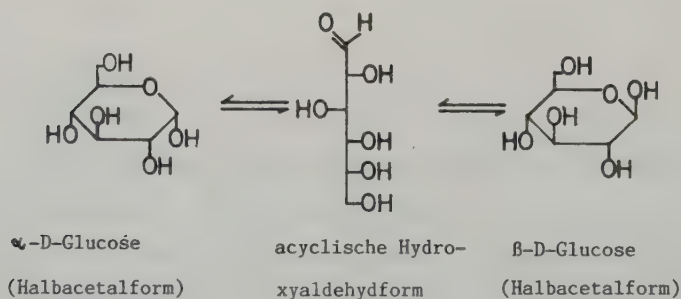
Die charakteristischen ¹H-NMR-Daten von 21 sind in Tab.11 (S.38) angegeben.

II. Neue Übergangsmetallkomplexe mit ungeschützten, acyclischen Monosaccharidderivaten

1. Einleitung

Im kristallinen Zustand liegen Monosaccharide in der ringförmigen Halbacetal bzw. Halbketalform vor, die jeweils α - und β -Anomere ausbilden können. Der Übergang zwischen den beiden Anomeren erfolgt über die offenkettigen Aldehyd- bzw. Ketoform, sodaß sich Monosaccharide in Lösung wie Polyhydroxyaldehyde oder -ketone verhalten.

Abb.10 Umwandlung der anomeren cyclischen Halbacetale über die acyclische Polyhydroxyaldehydform am Beispiel von D-Glucose



Die Polyhydroxyverbindungen werden im folgenden stets in den allgemein üblichen Fischerprojektionsformeln unter Weglassung der H-Atome wiedergegeben, obwohl diese eine unrealistische "Hufeisenform" darstellen. Wie $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen ergaben ⁸⁹⁾, liegen sie in planaren "Zick-Zack"-Ketten vor. In Lösung gehen die offenkettigen Polyhydroxyaldehyde oder -ketone die mei-

sten für die Carbonylgruppe spezifischen Reaktionen ein. So erfolgt Reduktion zu Monosaccharidalkoholen, den sogenannten Alditolen ⁹⁰⁾, Oxidation zu Polyhydroxysäuren, den Onsäuren ⁹¹⁾, Umsetzung mit Phenylhydrazin zu den Phenylhydrazonen oder Osazonen ⁹²⁾ und Osonen ⁹³⁾, Kondensation mit Hydroxylamin zu den Aldoximen oder Ketoximen ⁹⁴⁾, mit Aminosäuren zu den meist instabilen N-Glykosylaminosäuren ⁹⁵⁾, mit Mercaptanen zu Thioacetalen (Mercaptalen) ⁹⁶⁾. Im Gegensatz zu den Polyhydroxyaldehyden und -ketonen kristallisieren die soeben erwähnten Zuckerderivate (mit einigen Ausnahmen) in einer stabilen offenkettigen Polyhydroxyform.

Die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen am C₁-Atom macht diese Verbindungsklasse zu guten Komplexliganden. Gleichzeitig wird die Oxidationsempfindlichkeit in Lösung aufgehoben, was die Umsetzung mit leicht reduzierbaren Edelmetall-Ionen von Platin, Palladium oder Gold ohne Einführung weiterer OH-Schutzgruppen ermöglicht.

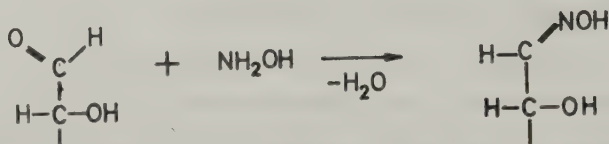
Dies führt bei den meisten Komplexen zu einer ausgezeichneten Wasserlöslichkeit, was bei einigen Verbindungen besonders pharmakologisch von Interesse ist.

2. Komplexe mit Oximliganden

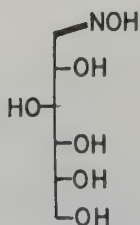
2.1. Umsetzung von D-Glucoseoxim mit Pt(II)-, Pd(II)- und Co(II)-Salzen

Kohlenhydratoximderivate sind seit langem bekannt ⁹⁷⁾. Ihre Darstellung erfolgt durch Kondensation der freien Aldehydo- bzw. Ketogruppen von Aldosen oder Ketosen mit Hydroxylamin (Abb.11).

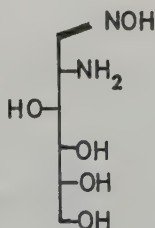
Abb.11



Kürzlich ergaben Versuche mit D-Glucoseoxim 22 und 2-amino-2-deoxy-D-glucoseoxim 23, daß diese Verbindungen mutagene Eigenschaften besitzen ⁹⁸⁾, was im Hinblick auf die Antitumorforschung von Interesse ist.



22



23

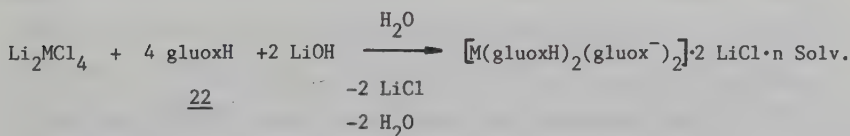
Obwohl in der Literatur zahlreiche Übergangsmetallkomplexe mit den verschied-

densten Oximderivaten beschrieben sind ⁹⁹⁾, wurden Monosaccharidderivate noch nie als Komplexliganden eingesetzt.

Für dieses Kapitel speziell von Interesse sind die quadratisch-planaren, vierfach über Stickstoff koordinierten 1:4-Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe mit einfachen Oximen. Komplexe dieses Typs sind bereits bekannt ¹⁰⁰⁾. Obwohl sich die thermodynamische Stabilität solcher Komplexe als geringer erwies als die entsprechender einfacher Tetramminkomplexe ¹⁰¹⁾, stellen einfache Oxime doch relativ gute Komplexliganden für Palladium(II) und Platin(II) dar. Typisch für Oxime ist, daß sich nach erfolgter Koordination die Säurestärke des NOH-Protons erhöht, sodaß es in Lösung leicht abdissoziiert. Aus diesem Grund wird im Verlauf der Reaktion von Li_2PtCl_4 mit D-Glucoseoxim im molaren Verhältnis 1:4 in wäßriger Lösung der pH stark abgesenkt. Dadurch wird der Ligand z.T. protoniert, was zu einem verfrühten Stillstand der Reaktion unter Ausbildung eines Gleichgewichts zwischen protoniertem Liganden und Komplex führt. Es wurde deshalb zu Beginn der Reaktion ein Überschuß von zwei Mol LiOH zugegeben.

Platin(II) erwies sich als wesentlich reaktionsträger als Palladium(II). Während bei Platin(II) die anfangs weinrote, basische Lösung den Neutralisationspunkt gemeinsam mit einer Aufhellung der Färbung nur langsam erreichte, erfolgte bei Palladium(II) nach Zugabe aller Komponenten ein spontaner pH-Umschlag von 11 nach 6 bzw. Änderung der Farbe der Lösung von braun nach farblos(Gl.11).

Gl.11

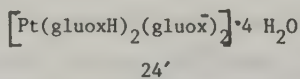


Für M = Pt(II) n Solv. = 4 H₂O 24

Für M = Pd(II) n Solv. = 2 Ethanol 25

Die Verbindungen 24 und 25 lösen sich gut in polaren Lösungsmitteln wie H₂O, DMSO und DMF, in Ethanol und Methanol sind sie praktisch unlöslich. Das überschüssige, nicht ins Kristallgitter eingelagerte LiCl konnte mit Ethanol gut ausgewaschen werden..

Das Vorliegen von LiCl im Kristallgitter von 24 und 25 wurde flammenspektroskopisch aufgrund des Erscheinens der roten Li-Spektrallinie bei 679 nm nachgewiesen. Im Fall des Platinkomplexes 24 gelang ein Abtrennen der Chloridionen mittels AgNO₃ aus wäßriger Lösung, aus der anschließend mit Ethanol die farblose Verbindung 24' ausgefällt werden konnte.



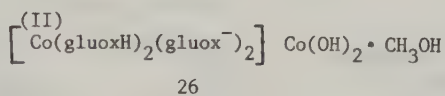
24' besitzt bis auf das Fehlen von 2 Mol LiCl die gleiche Summenformel wie 24 und zeigt ein sehr ähnliches chemisches Verhalten. Auch das ¹H-NMR-Spektrum weist verglichen mit dem von 24 keine wesentliche Veränderung in den chemischen Verschiebungen der Signale auf. Jedoch sind die Signale im Gegensatz zu 24 stark verbreitert. Dies beruht vermutlich auf dem Effekt, daß die OH- und NOH-Protonen in Verbindung 24 durch die Wechselwirkung mit den Li⁺-Ionen stärker am raschen Austausch gehindert sind als im Li⁺-freien Komplex 24'

Das Vorliegen von Alkalisalzen im Kristallgitter von 24 und 25 ist keine Neuigkeit. Es ist seit langem bekannt, daß Alkali- und Erdalkalitionen mit ungeschützten Monosacchariden und anderen Polyhydroxyderivaten wie z.B. den Cyclitolen Additionsverbindungen bilden können ^{102, 3)}. Eine der er-

sten Röntgenstrukturanalysen von Zuckerderivaten wurde von Saccharose·NaBr ·2 H₂O gelöst ¹⁰³⁾.

Auch Co(II) bildet mit einfachen Oximen stabile Komplexe ¹⁰⁴⁾.

Mit Co(OAc)₂, D-Glucoseoxim und LiOH im molaren Verhältnis 1:4:2 konnte aus wasserfreiem Methanol durch mehrtägiges Rückflußkochen der Suspension unter Stickstoff eine braunrosafarbene Verbindung 26 gewonnen werden.

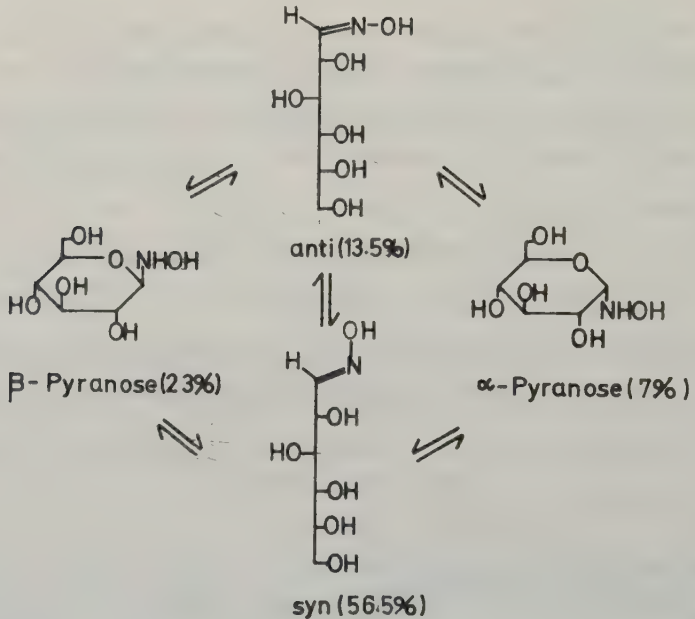


26 löst sich gut in DMSO. In H₂O bleibt Co(OH)₂ als unlöslicher Niederschlag zurück, der sich durch Zugabe von einem Tropfen HCl ebenfalls löst. Die möglichen Strukturen der Komplexe 24, 25 und 26 werden im Zusammenhang mit den Spektren diskutiert.

2.2. Diskussion der Spektren

Kohlenhydratoximderivate können sowohl in offenkettiger, als auch in cyclischer Form vorliegen. Dabei muß bei der offenkettigen Form zwischen den Isomeren syn und anti unterschieden werden, bei der cyclischen Form zwischen α- und β-Anomeren (Abb.12)

Abb.12 Gleichgewichtseinstellung der Isomeren des D-Glucoseoxims in wäßriger Lösung



2.2.1. IR-Spektren

Wie bereits veröffentlichte Studien zeigen^{105, 106)}, liegt der freie Ligand D-Glucoseoxim 22 im kristallinen Zustand in der reinen β -Pyranoseform vor. Das beweist vor allem die für die β -Pyranoseform charakteristische $\nu(\text{N-O})$ -Valenzschwingung bei 891 cm^{-1} ¹⁰⁷⁾. Gewöhnlich absorbieren die N-O-Bindungen einfacher Oxime wie z.B. Dimethylglyoxim bei höheren Wellenzahlen im Bereich von $1200 - 1100\text{ cm}^{-1}$.

Weiterhin spricht das Fehlen der $\nu(\text{C=N})$ -Valenzschwingung in dem für die Oximgruppe typischen Bereich von $1650 - 1690\text{ cm}^{-1}$ für die cyclische Form.

Analog zum Liganden 22 weist das IR-Spektrum der Komplexe 24, 24', 25 und 26 keine $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingung auf. Daraus läßt sich schließen, daß 22 in den kristallinen Komplexen ebenfalls in einer cyclischen Form an das Metall koordiniert.

Verglichen mit 22 sollten die $\nu(\text{N}-\text{O})$ -Valenzschwingungen in den Komplexen zu tieferen Wellenzahlen verschoben sein. Die IR-Spektren entsprechen den Erwartungen.

Sämtliche $\nu(\text{N}-\text{O})$ -Valenzschwingungen der beschriebenen Komplexe liegen im Bereich von $875 - 880 \text{ cm}^{-1}$ (Tab.14).

Tab.14 $\nu(\text{N}-\text{O})$ -Valenzschwingungen (cm^{-1}) der Verbindungen 22, 24, 24', 25 und 26

Verb.	<u>22</u>	<u>24</u>	<u>24'</u>	<u>25</u>	<u>26</u>
$\nu(\text{N}-\text{O})$	891m	875m	879m	878m	880m

Die Ausgangsverbindungen zeigen im Bereich von $327 - 355 \text{ cm}^{-1}$ eine $\nu(\text{M}-\text{Cl})$ -Schwingung. Die Spektren der Komplexe 24, 24' und 25 weisen in diesem Bereich keine Banden mehr auf, weshalb auf vollständige Substitution geschlossen werden kann.

Aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften und des im Kristallgitter eingeschlossenen Lösungsmittels, kommt es zur Ausbildung von H-Brücken, was zu einer starken Bandenverbreiterung der $\nu(\text{OH})$ -Schwingungen bei $3500 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ führt.

2.2.2. ^1H -NMR-Spektren

Das Verhalten von D-Glucoseoxim und einiger anderer Monosaccharidoximderivate in Lösung wurde mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektren bereits eingehend untersucht (109, 110).

Demnach liegt speziell das D-Glucoseoxim in wäßriger Lösung nach Einstellung des Gleichgewichts als Gemisch aus den anomeren cyclischen Formen α - und β -Pyranose und den offenkettigen Formen anti und syn bezüglich des C_1 -H-Atoms und der NOH-Gruppe vor. In wäßriger Lösung überwiegt die offenkettige Form (Abb.12).

Wie die ^1H -NMR-Spektren der Komplexe 24, 24', 25 und 26 zeigen, ist dies auch dort der Fall.

Jedoch ist die Oximgruppe als Ligand zu schwach an Platin(II) oder Palladium(II) koordiniert, um mit dem nucleophilen Angriff der polaren Solvensmoleküle am Metall zu konkurrieren. Nach dem Lösen der Komplexe 24, 24', 25 und 26 in D_2O oder d^6 -DMSO erfolgt rasche Dissoziation unter Abspaltung der Ligandenmoleküle. Diese wandeln sich sehr schnell in die acyclische Form um, worauf sie teilweise erneut koordinieren, teilweise als freie Liganden in der Lösung vorliegen.

Diese Aussage stützt sich sowohl auf die chemische Verschiebung des $\text{C}_1\text{-H}_{\text{syn}}$ - und $\text{C}_1\text{-H}_{\text{anti}}$ -Dubletts, als auch auf das Integralverhältnis von $\text{C}_1\text{-H}_{\text{syn}}/\text{C}_1\text{-H}_{\text{anti}}$ der nebeneinandervorliegenden, unkoordinierten und koordinierten Ligandenmoleküle im Komplexspektrum.

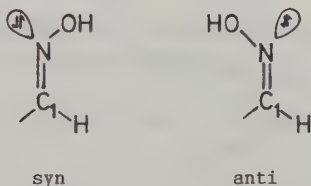
Im Platinkomplex 24 wird das $\text{C}_1\text{-H}_{\text{anti}}$ -Dublett im Vergleich zum Liganden um 0.9 ppm zu tieferem Feld verschoben, im Palladiumkomplex nur um 0.68 ppm. Innerhalb gleicher Zeitabstände nach dem Lösen der Komplexe in D_2O ist 25 bereits vollständig dissoziiert, wogegen in 24 noch ein kleiner Teil des

Liganden koordiniert vorliegt.

Daraus geht deutlich hervor, daß die Oximgruppe stärker an Platin(II) gebunden ist als an Palladium(II).

Im Gegensatz zum C_1-H_{anti} -Dublett ist das C_1-H_{syn} -Dublett in den Komplexen 24 und 25 im Vergleich zu den C_1-H -Resonanzen des freien Liganden praktisch nicht verschoben. Aus dieser Tatsache folgt jedoch nicht, daß nur das anti-Isomere an das Metall koordiniert und das syn-Isomere frei in Lösung vorliegt. Der Grund für die geringe Änderung der chemischen Verschiebung des C_1-H_{syn} bei Koordination der Oximgruppe im Vergleich zum Liganden, liegt in der abschirmenden Wirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom der NOH-Gruppe (Abb.13).

Abb.13



Aufgrund von 1H -NMR-Untersuchungen des Liganden 22 ¹¹⁰⁾ erscheint das C_1-H_{anti} -Dublett bei höherem Feld (6.65 ppm), als das C_1-H_{syn} -Dublett (7.25 ppm). Diese unterschiedliche chemische Verschiebung beruht auf der stärkeren Abschirmung des C_1-H_{anti} -Protons als des C_1-H_{syn} -Protons durch das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom. Erfolgt Koordination über dieses Stickstoffatom, so wird das freie Elektronenpaar zur Bindung herangezogen. Dabei verliert es seine abschirmende Wirkung auf das C_1-H -Proton. Diese Entschirmung macht sich bei der anti-Form wesentlich deutlicher bemerkbar als bei der syn-Form, die von vorneherein schwächer abgeschirmt ist.

Aus den Spektren des Platinkomplexes 24' und des paramagnetischen Co(II)-Komplexes 26 können wegen der starken Signalverbreiterung über die chemischen Verschiebungen der C_1 -H-Protonensignale keine genaueren Aussagen gemacht werden.

In den Spektren aller hier dargestellten Komplexe wird deutlich sichtbar, daß die Hälfte der Ligandenmoleküle in der deprotonierten Oximatform vorliegt. Ebenso weisen alle Spektren ein breites Signal im Bereich von 18 - 19 ppm auf. Dieses Signal ist typisch für eine intramolekulare O-H-O-Brückenbindung zwischen Oxim- und Oximatgruppe, wie sie z.B. auch im Bis-(dimethylglyoximato)-Co(II)-Komplex vorkommt ¹¹¹⁾.

Aus den integralen Intensitäten geht auch hervor, daß weniger als die Hälfte der NOH-Protonen von 24 und 25 solche intramolekularen H-Brücken verwirklichen. Dies erscheint nicht verwunderlich, da wegen der großen Raumerfüllung der Polyhydroxyalkylkette eine derartige H-Brücke, besonders bei dem anti-Isomeren, fast unmöglich ist.

Charakteristische 1H -NMR-Daten sind in Tab.15 zusammengefaßt.

Tab.15 Charakteristische 1H -NMR-Daten von 24, 24', 25 und 26 in (ppm)

Verb.	NOH _{anti}	NOH _{syn}	C_1 -H _{syn} ^{a)}	C_1 -H _{anti} ^{a)}	C_1 -H _{anti} ^{b)}	OHO	Solvens
<u>22</u>	10.98s	10.60s	7.25d	6.65d	-	-	d ⁶ -DMSO
<u>24</u>	10.91s	10.60s	7.22d	6.61d	7.55d	18.94s br	d ⁶ -DMSO
<u>24</u>	-	-	7.43d	6.80d	7.67d	-	D ₂ O
<u>24'</u>	10.92s	10.61s	7.23d	6.63d	7.33d	18.83s br	d ⁶ -DMSO
<u>24'</u>	-	-	7.42d	6.82d	-	-	D ₂ O
<u>25</u>	-	11.0 s	c)	c)	c)	18.99s br	d ⁶ -DMSO
<u>26</u>	10.64s br	10.64br	-	-	7.24d	18.85s br	d ⁶ -DMSO

a) Ligand b) Komplex c) keine Zuordnung möglich

Tab.16 Kopplungskonstanten (Hz) und relative chemische Verschiebungen (ppm) von 22, 24, 24' und 25

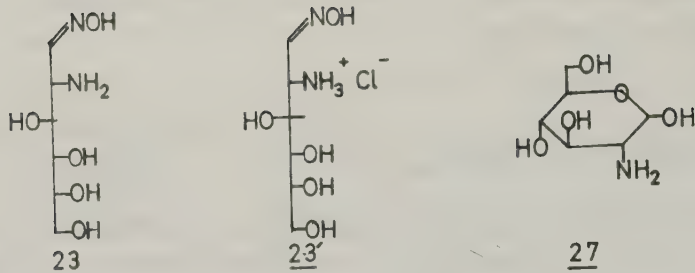
Verb.	$J_{C_1H_{syn}-C_2-H}$	$J_{C_1-H_{anti}^{a)}-C_2-H}$	$J_{C_1-H_{anti}^{b)}-C_2-H}$	$\Delta(C_1-H_{anti}^{a)}-C_1-H_{anti}^{b)}$	Solvens
	(Hz)	(Hz)	(Hz)	(ppm)	
<u>22</u>	7.33	6.23	-	-	d ⁶ -DMSO
<u>24</u>	7.33	6.10	-	0.9	d ⁶ -DMSO
<u>24</u>	6.83	6.28	3.58	1.02	D ₂ O
<u>25</u>	-	6.23	-	0.68	d ⁶ -DMSO
<u>25</u>	5.86	4.49	-	-	D ₂ O

a) Ligand b) Komplex

2.3. Komplexe mit 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim

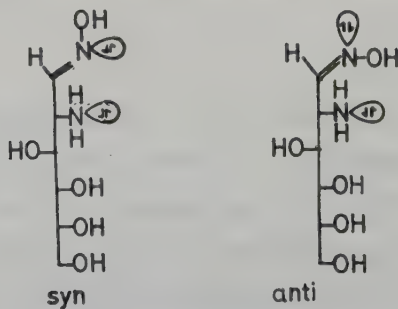
2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim 23 wurde erstmals zur besseren Charakterisierung der 2-Amino-2-deoxy-D-glucose (D-Glucosamin) 27 dargestellt ¹¹²⁾. Spektroskopische Untersuchungen ergaben, daß 27 in der cyclischen, 23 in der offenkettigen Form vorliegt.

Die Darstellung von 27 erfolgt ähnlich der des D-Glucoseoxims 22 durch Kondensation von 27 mit Hydroxylamin aus wäßriger, HCl-saurer Lösung. Da hier vom Hydrochlorid der Verbindung 27 ausgegangen wurde, erhält man zunächst das Hydrochlorid 23', das anschließend mittels eines schwach basischen Ionenaustauschers in die freie Form übergeführt wird. Gegen Säuren ist die Verbindung 23 stabil, in Basen erfolgt Cyanidabspaltung bei Erwärmen ⁹⁷⁾.



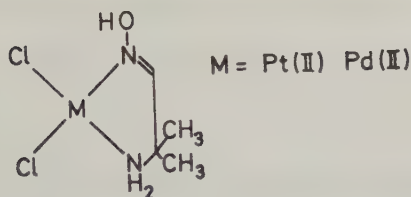
Aufgrund seiner Amin- und Oximfunktion in 1,2-Stellung besitzt 23 als zweizähniger Ligand wesentlich bessere Komplexierungseigenschaften als das D-Glucoseoxim 22. Wie sich aus ^1H -NMR-Untersuchungen ergab, ist vorwiegend die syn-Form bezüglich NOH- und $\text{C}_1\text{-H}$ -Proton zur Koordination befähigt, da dort die freien Elektronenpaare der beiden Stickstoffatome von Amino- und Oximgruppe die günstigste Lage zur Chelatbildung einnehmen (Abb.14)

Abb.14



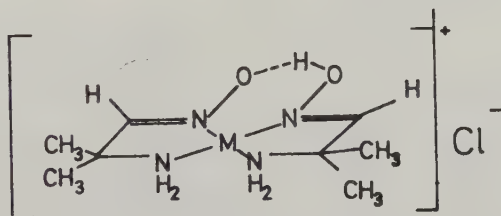
Übergangsmetallkomplexe mit einfachen Aminoximderivaten wie 2-Methyl-2-amino-3-butanonoxim sind vor längerer Zeit beschrieben worden ¹¹³⁾. Die Struk-

turen wurden röntgenographisch bestimmt¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. Je nach eingesetztem Metall/Ligand-Verhältnis liegen zwei verschiedene Strukturtypen vor (Abb.15)

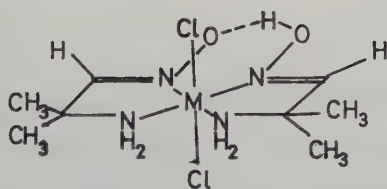


28

$M = \text{Cu(II)} \text{ Ni(II)}$
 $\text{Pd(II)} \text{ Pt(II)}$



29



$M = \text{Co(III)}$

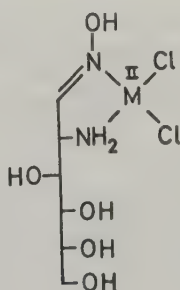
29a

Die Liganden bilden eine quadratisch-planare Anordnung um das Metall. Die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen Oxim- und Oximato- gruppe bewirken eine zusätzliche Stabilisierung in 29 und 29a. Die Bildungs-

tendenz der Strukturen 28 und 29 hängt in erster Linie vom pH-Wert der Lösung ab. So ist in saurer Lösung der Neutralkomplex 28 mit Platin(II) und Palladium(II) am stabilsten, unabhängig davon, ob das eingesetzte Metall/Ligandverhältnis 1:1 oder 1:2 beträgt. Im neutralen Medium entstehen jedoch auch mit Platin(II) und Palladium(II) im Metall/Ligand-Verhältnis 1:2 Komplexe des Typs 29.

Bei der Umsetzung von 23' mit K_2PtCl_4 bzw. Na_2PdCl_4 und $KHCO_3$ im molaren Verhältnis 1:1:1 in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur wurden die Neutralkomplexe 30 und 31 erhalten (Abb.16).

Abb.16



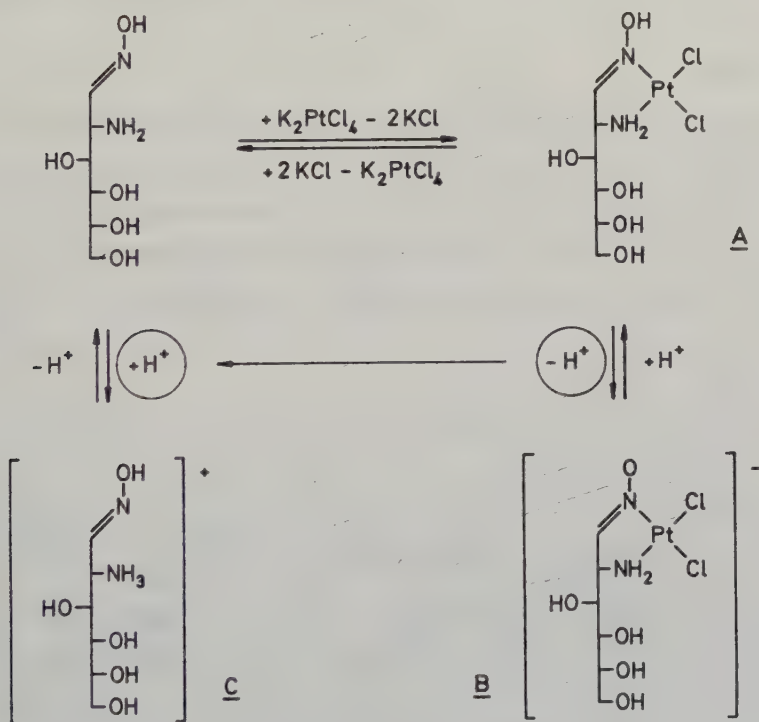
Verb.	M
<u>30</u>	Pt(II)
<u>31</u>	Pd(II)

Während die Platinverbindung unter ständig sinkendem pH der Lösung innerhalb 48 Stunden ausfiel, bildete sich bei der Palladiumverbindung erst nach mehreren Wochen aus der mit Ethanol/Ether überschichteten wäßrigen Lösung ein amorpher Niederschlag.

Die hellgelben Komplexe 30 und 31 lösen sich in d^6 -DMSO und neutraler, wäßriger Lösung. In beiden Lösungsmitteln erfolgt jedoch nach einigen Stunden die Abscheidung von elementarem Platin oder Palladium. Die 1H -NMR-Spektren der sofort nach dem Lösen vermessenen Komplexe 30 und 31 weisen koordinier-

ten und unkoordinierten Liganden nebeneinander auf. Die geringen Ausbeuten bei der Darstellung von 30 sind auf eine relativ geringe Löslichkeit in wäßriger Lösung und auf die Ausbildung von Gleichgewichten in Lösung zurückzuführen (Abb.17)

Abb.17



A ist von allen in Lösung vorliegenden Verbindungen am unlöslichsten und fällt schließlich aus. Ein Teil der NOH-Protonen dissoziiert nach erfolgter Koordination unter Bildung von B. Die freigewordenen H^+ -Ionen protonieren

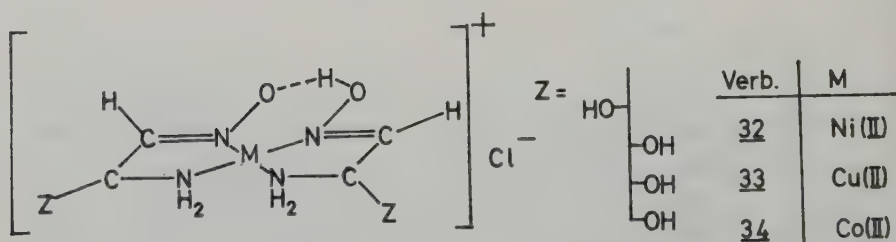
ren noch nicht umgesetzten Liganden, der in seiner Ammoniumform C nicht mehr als Chelatligand wirksam ist. In pharmakologischen Tests an Mäusen (Kap.7) erwies sich 30 als cytostatisch sehr aktiv.

Die Komplexe 32, 33 und 34 konnten nicht wie die in der Literatur beschriebenen Komplexe 29 und 29a aus wäßriger Lösung erhalten werden.

Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit sowohl der Komplexe, als auch der während der Reaktion anfallenden Alkalisalze, ist eine Trennung dieser Verbindungen unmöglich. Es bilden sich nach Abziehen des Lösungsmittels sirupartige Öle.

Werden jedoch die entsprechenden Cu(II)-, Ni(II)- und Co(II)-Salze, der Ligand 23' und LiOH im molaren Verhältnis 1:2:3 in absolutem Ethanol rückflußgekocht, so fallen beim Abkühlen aus der noch warmen Lösung die Komplexe 32, 33 und 34 aus. Während der Reaktion entstandenes LiCl kann aufgrund seiner guten Löslichkeit in Ethanol gut abgetrennt werden (Abb.18)

Abb.18



Die Struktur des Kobaltkomplexes 34 entspricht nicht der in der Literatur für 29a angegebenen. Anders als 34, wurde 29a aus Wasser durch Luftoxidation erhalten. In absolutem Ethanol entsteht der braune, paramagnetische

Kobalt(II)-Komplex 34. Dies ist auch an der intensiven Signalverbreiterung im ^1H -NMR-Spektrum von 34 zu erkennen, die für paramagnetische Verbindungen typisch ist. Die molare Leitfähigkeit beträgt $49 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ für eine 10^{-3} molare DMSO-Lösung, entsprechend eines 1:1-Elektrolyten ¹¹⁷). An Luft zerläuft 34 zu einem braunschwarzen Öl, in Wasser und DMSO zerfällt es nach einigen Minuten unter Bildung von unzersetzter Ausgangsverbindung 23' und eines schwarzen Niederschlags, vermutlich einer oxidischen Kobaltverbindung. Auch der violette Kupfer(II)-Komplex ist paramagnetisch, wie aus den breiten ^1H -NMR-Signalen ersichtlich ist. In DMSO und Wasser bildet sich nach einiger Zeit ein Kupferspiegel an der Wand des NMR-Rohres aus. In Lösung am stabilsten ist der Nickel(II)-Komplex 32. Er weist die für diamagnetische, quadratisch-planare Nickel(II)-Verbindungen typische gelbe Farbe auf. Im ^1H -NMR-Spektrum liegen scharfe Protonensignale vor.

2.3.1. IR-Spektren

Die spektroskopischen Eigenschaften von 23 wurden bisher noch nicht näher erläutert. Deshalb soll hier kurz darauf eingegangen werden.

Im Gegensatz zum D-Glucoseoxim 22, das ausschließlich in der cyclischen β -Pyranoseform kristallisiert, liegt 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim 23 und das Hydrochlorid 23' im kristallinen Zustand in der offenkettigen Form vor. Dies ist deutlich erkennbar an der für Oxime typischen, mittelstarken $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande bei 1655 cm^{-1} im Spektrum von 23 bzw. 1640 cm^{-1} im Spektrum von 23'. Im Bereich der $\nu(\text{NH})$ - und $\nu(\text{OH})$ -Valenzschwingungen von $3400 - 2600 \text{ cm}^{-1}$ wird aufgrund der Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken in 23 und 23' jeweils eine breite, intensive Bande gefunden.

Die $\delta(\text{NH}_2)$ -Deformationsschwingung erscheint in 23 bei 1550 cm^{-1} als Schul-

ter, die entsprechende $\delta(\text{NH}_3^+)$ -Schwingung ist in 23' mit 1605 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschoben. Die tiefe Lage der $\nu(\text{NH}_2)$ -Bande im Spektrum von 23 beruht auf der Ausbildung inter- oder intramolekularer N-H...O oder N-H...N-Brücken.

Die $\nu(\text{NO})$ -Valenzschwingungen treten im Spektrum von 23 und 23' bei 1095 bzw. bei 1250 cm^{-1} auf.

Wie Röntgenstrukturanalysen von Verbindungen des Typs 28 und 29 ergaben 118, 114–116), ändern sich die C=N-Bindungslängen des Liganden nach erfolgter Koordination nur unwesentlich. Ebenso sind in den Spektren der Komplexe 30, 32, 33 und 34 die C=N-Absorptionen gegenüber der Ausgangsverbindung nur um $3 - 15\text{ cm}^{-1}$ zu tieferen Wellenzahlen verschoben. Bei Komplex 31 jedoch erfolgt eine Verschiebung um 23 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen.

Die $\delta(\text{NH})$ -Deformationsschwingungen liegen in allen hier beschriebenen Komplexen bei höheren Wellenzahlen als im Spektrum des freien Liganden 23.

Die $\nu(\text{NO})$ -Valenzschwingungen können wegen der zahlreichen Überlagerungen im Bereich $1100 - 1000\text{ cm}^{-1}$ und $1200 - 1270\text{ cm}^{-1}$ bei einigen Verbindungen nicht eindeutig zugeordnet werden. Ebenso erschwert ist die Zuordnung der $\nu(\text{M-N})$ -Valenzschwingungen im Bereich von $480 - 550\text{ cm}^{-1}$ 119).

Die (O-H...O)-Brückenbindung absorbiert gewöhnlich im Bereich von $2200 - 2400\text{ cm}^{-1}$ und $1600 - 1800\text{ cm}^{-1}$ 120, 121).

In den Komplexen 32, 33 und 34 konnte jeweils nur die $\delta(\text{OHO})$ -Valenzschwingung als schwach angedeutete, breite Bande beobachtet werden. Mit zunehmender Bindungsstärke der O-H...O-Brückenbindung werden die OH-Banden zu tieferen Wellenzahlen verschoben 45). Die Stabilität der H-Brücken nimmt in der Reihenfolge 33 < 34 < 32 entsprechend $1730 > 1720 > 1710\text{ cm}^{-1}$ zu. Dies steht auch im Einklang mit der größeren Stabilität des Nickel(II)-Komplexes in Lösung.

In den Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexen 30 und 31 absorbieren die cis-ständigen M-Cl-Bindungen in Form zweier scharfer, mittelstarker Banden bei 330 und 340 cm^{-1} bzw. 323 und 308 cm^{-1} (Tab.17).

Tab.17 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) von 23, 23', 30, 31, 33 und 34 in Nujol/Hostaflon

Verb.	$\nu(\text{OH})_{\text{a}}$	$\nu(\text{NH}_2)_{\text{a}}$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{NO})_{\text{g}}$	$\nu(\text{NO})_{\text{as}}$	$\nu(\text{M}-\text{N})$	$\nu(\text{M}-\text{Cl})$
<u>23</u>	3500m	3340br	2918br		1655m	1550s	1095m	1250m	-	-
		3120br				br				
<u>23'</u>	-	3500	2500br	-	1640m	1605s	1095m	1265m	-	-
<u>30</u>	3482s	3300sh	2980m	-	1652m	1578s	b)	b)	390w	330m
	3120w	3200s	2960m							340m
		3180s	2940m							
<u>31</u>	3100s	3290sh	2900w	-	1678s	1587s	1099m	1265m	360w	308m
		3200s	2950w							323m
<u>32</u>	3500-3000br		2920w	1710w	1640m	1580s	b)	b)	b)	-
			2940w							
<u>33</u>	3500-3100br		2915br	1730w	1655m	1578m	1096m	1265m	b)	-
<u>34</u>	3500-3100br		2910w	1720w	1640sh	1580s	b)	b)	362w	-

a) Überlagerung von $\nu(\text{OH})$ - und $\nu(\text{NH}_2)$ -Banden b) keine Zuordnung möglich

2.3.2. ^1H -NMR-Spektren

Da von Verbindung 23 und 23' noch kein ^1H -NMR-Spektrum bekannt ist, erfolgte die Zuordnung der Signale durch Vergleich der Spektren mit dem von D-Glucoseoxim 22 (109, 110).

In Übereinstimmung mit den IR-Spektren wird auch aus den ^1H -NMR-Spektren ersichtlich, daß 23 in Lösung ebenso wie im kristallinen Zustand in der acyclischen Form auftritt.

Dabei liegen wie bei 22 syn- und anti-Isomere bezüglich $\text{C}_1\text{-H}$ - und NOH -Gruppe nebeneinander im Gleichgewicht vor (Abb.13).

Das wird im Protonenspektrum durch die NOH - und $\text{C}_1\text{-H}$ -Signale verdeutlicht.

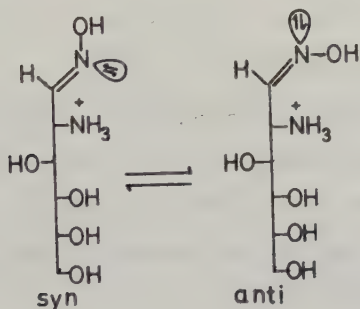
In $\text{d}^6\text{-DMSO}$ entspricht das Dublett bei 7.23 ppm dem $\text{C}_1\text{-H}_{\text{syn}}$ und das bei 6.60 ppm dem $\text{C}_1\text{-H}_{\text{anti}}$. Die beiden Dubletts besitzen sehr ähnliche Kopplungskonstanten $J_{\text{C}_1\text{H}_{\text{syn}}-\text{C}_2\text{-H}} = 6.15 \text{ Hz}$ und $J_{\text{C}_1\text{H}_{\text{anti}}-\text{C}_2\text{-H}} = 6.16 \text{ Hz}$.

Aus den Integralen der $\text{C}_1\text{-H}$ -Protonensorten ergibt sich ein Konzentrationsverhältnis syn/anti = 3:1. Für die NOH -Protonen wird jeweils ein Singulett für NOH_{syn} und NOH_{anti} erwartet. Jedoch wird bei 10.5 ppm nur ein sehr stark verbreitertes Signal entsprechend der Konzentration eines Protons gefunden. Vermutlich ist dies auf die Acidität der Oximgruppe zurückzuführen.

Die Einführung der basischen Aminogruppe in 2-Stellung zur Oximgruppe katalysiert den raschen Austausch des NOH -Protons, was zu der starken Signalverbreiterung führt. Im Hydrochlorid 23' liegt die Aminogruppe in protoniertem Zustand vor, wodurch ein Verlust ihrer Basizität bedingt wird. Somit ist ein rascher Austausch des NOH -Protons nicht mehr gewährleistet, weshalb bei 11.38 ppm ein scharfes Signal in $\text{d}^6\text{-DMSO}$ auftritt. 23' liegt hier nur in seiner reinen syn-Form vor, was aus dem Fehlen des $\text{C}_1\text{-H}_{\text{anti}}$ -

Dubletts um 6,0 ppm, als auch des erwarteten zweiten NOH-Signals zu schließen ist. Es erscheint ein Dublett entsprechend C_1-H_{syn} bei 7.36 ppm. Das beruht auf der Tatsache, daß die positive Ladung am Ammoniumstickstoff durch Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des Oximstickstoffs in der syn-Form besser stabilisiert wird als in der anti-Form (Abb19).

Abb.19



Aufgrund des Quadrupolmoments des ^{14}N -Kerns erscheinen die Protonen der NH_3 -Gruppe als breites Signal bei 7.76 ppm.

Die positive Ladung am Stickstoffatom führt zu einer Entschirmung der nächstgelegenen OH-Protonen am Kohlenstoffatom C_3 und C_4 . Sie erscheinen als breite Signale bei 5.35 und 4.46 ppm. Die restlichen Protonenresonanzen sind mit denen der CH-Protonen der Alkylreste überlagert. Sie bilden zwei Signalgruppen im Bereich von 3.89 - 3.13 ppm. Im D_2O -Spektrum der Verbindung 23 und 23' kann trotz Wegfallen von NH- und OH-Signalen durch H/D-Austausch keine Zuordnung des komplizierten Signalmusters der CH-Protonen erfolgen. Die Tatsache, daß 23 nur in der syn-Form als Chelatligand wirken kann, steht mit den ^1H -NMR-Spektren der Komplexe 30, 32, 33 und 34 im Einklang. Dort liegen neben den C_1-H_{anti} -Signalen des abdissoziierten Liganden

keine entsprechenden Signale für die C_1-H_{anti} -Frequenzen des jeweiligen Komplexes vor. Die Signale der C_1-H_{syn} -Protonen in den Komplexen sind im Vergleich zum Liganden zu tieferem Feld verschoben (Tab.18). Dies beruht wohl darauf, daß die Stickstoffatome, ähnlich wie bei der Protonierung, durch die Koordination Ammoniumcharakter annehmen, was zu einer Abschirmung aller nahegelegenen Protonen und damit zur Tieffeldverschiebung führt. Die Kopplungskonstante $J_{C_1-H_{\text{syn}}-C_2-H}$ ist in den Komplexen so klein, daß die erwarteten Dubletts zu einem Signal verschmolzen sind. Die abnehmende Größe der Kopplungskonstanten $J_{C_1-H_{\text{syn}}-C_2-H}$ beim Übergang vom freien Liganden 23 über sein Hydrochlorid 23' zu den Komplexen, kann durch die Änderung des Diederwinkels der vicinalen Protonen C_1-H und C_2-H begründet werden. Dies steht in Übereinklang mit der Karplusgleichung ⁴⁵⁾, nach welcher die Größe der Kopplungskonstanten vom Diederwinkel der beiden vicinalen Protonen abhängt.

Der freie Ligand ist um seine C_1-C_2 -Achse frei drehbar, so daß sich bezüglich des Diederwinkels ein Mittelwert ausbilden kann, dem die Kopplungskonstante $J_{C_1-H_{\text{syn}}-C_2-H} = 6.15 \text{ Hz}$ entspricht.

Im Hydrochlorid ist die Drehung durch die Wechselwirkung der positiven Ladung am Amin-Stickstoff mit dem freien Elektronenpaar am Oximstickstoff oder durch Ausbildung von H-Brücken eingeschränkt. Man findet eine kleinere Kopplungskonstante $J_{C_1-H_{\text{syn}}-C_2-H} = 5.12 \text{ Hz}$.

In den Komplexen wird durch Koordination über die Stickstoffatome eine freie Drehung um die C_1-C_2 -Achse aufgehoben. Der Diederwinkel der vicinalen Protonen C_1-H_{syn} und C_2-H beträgt nahezu 90° , wodurch die Kopplungskonstante beinahe null wird.

Die NH_2 -Protonen weisen sehr breite Signale im Bereich von 7.20 - 8.20 ppm auf.

Tab.18 Chemische Verschiebungen (ppm) der Komplexe 23, 23' 30, 32, 33 und 34

Verb.	NOH anti	NOH syn	C ₁ -H _{anti}	C ₁ -H _{syn}	NH ₂ (NH ₂ ⁺)	OH	CH	OH	Solvens
<u>30</u>	-	11.42s	-	8.18 ^c)	7.10br	C ₃ OH 5.38m C ₄ OH 5.0 C ₅ OH 4.67br C ₆ OH 3.91br	3.49br ^b)	-	d ⁶ -DMSO
<u>32</u>	-	11.33s	-	7.64d ^c)	7.10br	C ₃ OH 5.20br C ₄ OH 5.0br C ₅ OH 4.63br C ₆ OH 4.41br	3.85-3.48m	18.08s br	d ⁶ -DMSO
<u>33</u>	-	10.80br	-	8.30d ^c)	7.20br	4.39br	4.43m br	-	d ⁶ -DMSO
<u>34</u>	-	11.40br	-	7.38br	7.40br	5.32mbr	3.91-3.49m	-	d ⁶ -DMSO
<u>23'</u>	-	11.38s	-	7.36d	7.76s br	5.35m br	3.89-3.13m	-	d ⁶ -DMSO
<u>23</u>	-	-	6.89d	7.52d	-	-	4.24-3.24m	-	D ₂ O

a) Zuordnung unmöglich b) mit CH- und OH-Frequenzen überlagert c) schlecht aufgelöst

Tab.19 Kopplungskonstanten $J_{C_1-H_{anti}-C_2-H}$ und $J_{C_1-H_{syn}-C_2-H}$ (Hz) von 23 und 23'

Verb.	$J_{C_1-H_{anti}-C_2-H}$	$J_{C_1-H_{syn}-C_2-H}$	Solvens
<u>23</u>	6.16	6.15	d^6 -DMSO
<u>23</u>	6.84	6.49	D_2O
<u>23'</u>	a)	5.13	d^6 -DMSO
<u>23'</u>	6.15	5.12	D_2O

a) nicht bestimmbar

In allen beschriebenen Verbindungen treten die Signale der freien Liganden neben denen der Komplexe auf, ein Zeichen für die Instabilität dieser Verbindungen in Lösung.

Von den Komplexen 30, 32, 33 und 34 wurden ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Diese weisen jedoch nur Signale des freien Liganden auf, da die Komplexe während der langen Meßdauer dissoziieren.

3. Komplexe mit Aminliganden

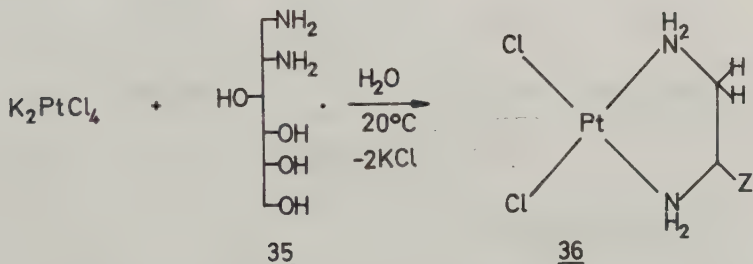
3.1. Reaktion von 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol mit K_2PtCl_4

Platin(II)-Komplexe des Typs $PtCl_2L-L$ mit zweizähligen Chelatliganden wie Ethylendiamin, 1,2-Diaminocyclohexan, besitzen eine sehr gute cytostatische Aktivität ¹²⁷⁾. Auch Verbindung 31, in welcher $L-L = 2$ -Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim, erwies sich als cytostatisch aktiv (Kap.7). So lag es nahe, 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol 35, das durch Hydrierung der Oximgruppe

mit Pd/Aktivkohle aus 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim leicht gewonnen werden kann ¹²³⁾, als zweizähligen Liganden einzusetzen:

Die Reaktion von 35 mit K_2PtCl_4 aus schwach saurer, wäßriger Lösung ergab den Neutralkomplex 36 (Gl.12).

Gl.12



$Z = (\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$ vgl.(Abb.18)

Verbindung 36 ist eine hellgelbe, seidigglänzende, stark hygroskopische Substanz, die sich relativ gut in Wasser und sehr gut in DMSO löst. Entgegen den Vermutungen zeigte sie keine cytostatische Aktivität (Kap.7).

3.2. IR-Spektrum

Die stark hygroskopische Substanz 35 weist im IR-Spektrum keine $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande mehr auf, was auf vollständige Hydrierung schließen läßt. Da sie an Luft leicht zerläuft, kann sie nur als ihre Schiffbase 1,2-Dideoxy-1,2-bis(N-salicylidenamino)-D-glucitol charakterisiert werden (Abschn.6.3.). Entsprechend den koordinierten Aminogruppen erscheinen im IR-Spektrum des Komplexes 36 zwei $\nu(\text{NH}_2)$ -Valenzschwingungsbanden bei 3180 und 3100 cm^{-1} . Die Bande bei 1570 cm^{-1} wird der $\delta(\text{NH})$ -Deformationsschwingung zugeordnet.

Als Beweis für die cis-ständigen Chloridliganden gelten die beiden mittelstarken, scharfen Banden bei 320 und 305 cm^{-1} .

Tab.20 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) der Verbindung 36 in Nujol/Hostaflon

ν_{OH}	$\nu(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{Pt-Cl})$
3400-3100br	3180s 3100s	1570s	320m 305m

3.3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Das Spektrum des Liganden 35 weist zwei Signalgruppen bei 3.91 und 3.45 ppm entsprechend den OH- und NH- bzw. den CH-Frequenzen auf (Tab.21).

Im Komplex erfolgt durch die Koordination an das Platin eine deutliche Aufspaltung der Signale. Die NH-Resonanzen werden stark zu tieferem Feld verschoben. Sie bilden ein breites Multiplett entsprechend vier Protonen bei 6.03 ppm. Die vier OH-Protonen am Kohlenstoffgerüst erfahren ebenfalls eine Tieffeldverschiebung. Am stärksten wirkt sich diese auf das der Koordination am nächsten gelegene $\text{C}_3\text{-OH}$ -Proton aus, welches bei 5.06 ppm als Dublett erscheint. Die übrigen OH-Protonen bilden ein schlecht aufgelöstes Multiplett bei 4.63 ppm. Auch das $\text{C}_3\text{-H}$ -Proton wird durch die Koordination stark beeinflusst. Es bildet ein Triplet bei 3.85 ppm und liegt damit bei tieferem Feld als die übrigen CH-Protonen. Diese weisen ein einziges breites Signal bei 3.45 ppm auf. Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Messungen geht auch hervor, daß Komplex 36 im Vergleich zu dem ähnlich gebauten cis-Dichloro-1,2-diamino-1,2-dideoxy-D-glucoseoximplatin(II) 31 in Lösung wesentlich stabiler ist.

Im Gegensatz zu 30 werden im Spektrum von 36 auch nach längerem Aufbewahren in Lösung keine Protonensignale des freien Liganden gefunden. Dies ist möglicherweise auch für die unterschiedliche Antitumoraktivität der beiden Verbindungen verantwortlich (Kap.7).

Tab.21 ^1H -NMR-Daten von 35 und 36 in (ppm)

Verb.	CH	NH	OH	Solvens
<u>35</u>	3.45m	3.91m	-	$\text{d}^6\text{-DMSO}$
<u>36</u>	$\text{C}_3\text{-H}$ 3.85t 3.45m	6.03m	$\text{C}_3\text{-OH}$ 5.06d 4.63m	$\text{d}^6\text{-DMSO}$

4. Komplexe mit Thiazolidinliganden

4.1. Umsetzung von L-Cystein-D-Glucose mit Platin(II)-Verbindungen

4.1.1. Reaktion mit K_2PtCl_4 in wäßriger Lösung

N-Glykosylaminosäuren sind als Bausteine der Glykoproteine an wichtigen biologischen Prozessen beteiligt ¹²⁴⁾.

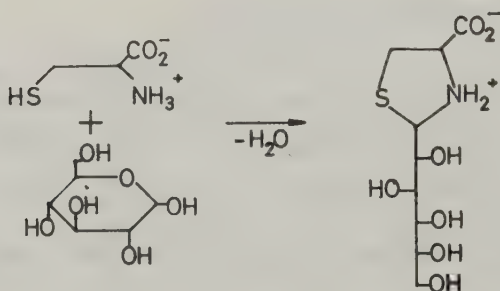
Sie entstehen durch Kondensation der Aminogruppe von Aminosäuren mit der Carbonylgruppe von Kohlenhydratderivaten. Auch die in Lebensmitteln auftretenden Verfärbungen (Maillard-Reaktion ¹²⁵⁾) sind eine Folge von Reaktionen zwischen Zuckern und Aminosäuren. N-Glykosylaminosäuren sind sehr hydrolyseempfindlich, worauf sie meist einer Amadori-Umlagerung unterliegen ^{126, 127)}.

Die Stabilisierung solcher N-Glykosylderivate gelang erst in Form ihrer Erdalkali- und Schwermetallsalze ¹²⁸⁾.

Eine Ausnahme bilden die Kondensationsprodukte von L-Cystein und einfachen

Monosaccharidderivaten wie z.B. D-Glucose ¹²⁹⁾. Diese stellen stabile, kristalline 2-(Polyhydroxyalkyl)-4-thiazolidincarbonsäuren wie L-Cystein-D-Glucose 37 dar.

G1.13



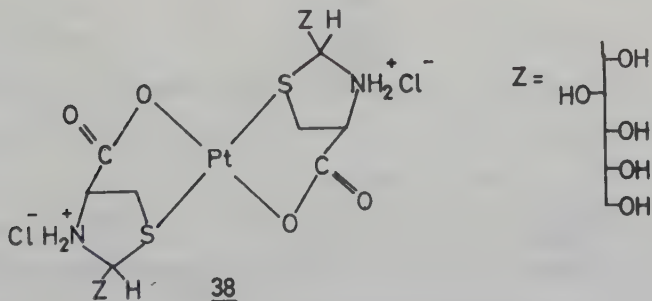
Diese Verbindungsklasse erlangte kürzlich bei der selektiven Gewinnung von reinem L-Cystein aus einem D,L-Cystein-Gemisch technische Bedeutung ¹³⁰⁾. Weiterhin konnten Kondensationsprodukte aus Cystein und Monosacchariden, darunter auch 37 im Harn ¹³¹⁾ und in der Erythrozytenmembran ¹³²⁾ nachgewiesen werden. 37 und seine Analogen sind somit potentielle biogene Komplexe-liganden, was durch die Bildung stabiler Fe(III)-, Zn(II)-, Mg(II)-, und Ca(II)-Komplexe mit bisher unaufgeklärter Struktur gezeigt werden konnte ¹³³⁾.

Da 37 ebenso wie das Antibiotikum Penicillin einen Thiazolidinring aufweist, ist die Verbindung möglicherweise als Ligand in "Cisplatin"-Cytostatika von Bedeutung.

Gemäß IR-spektroskopischen Untersuchungen, liegt 37 in der Betain-Form vor. Die Verbindung besitzt drei mögliche Koordinationsstellen: die Thioethergruppe, die Aminogruppe und die Carboxylatgruppe. Damit verfügt sie über

ebenso viele Koordinationsstellen wie das Cystein, nur daß 37 die Thioethergruppe anstatt der Mercaptogruppe enthält und die Ringstruktur eine andere Stereochemie erwarten läßt.

Am häufigsten erfolgt die Koordination von Cystein oder Methionin in Platin(II)-Komplexen über das N- und das S-Atom ^{134, 135}. Es sind jedoch auch Fälle von O- und S- ¹³⁶) oder O- und N-Koordination ¹³⁷) bekannt. So wurde beobachtet ¹³⁶), daß die Art der Koordination in 1:2-Platin(II)-Komplexen sehr pH-abhängig ist. In stark saurer Lösung bildet sich vorwiegend der N,S-koordinierte Komplex, in Lösungen von pH 6 der O,S-koordinierte Komplex und bei pH 3 ein schwerlöslicher dimerer Komplex mit N,S, und O-Koordination. Im folgenden sind die 1:2-Komplexe von Platin(II) mit dem Liganden 37 beschrieben, da die Isolierung von 1:1-Komplexen nicht möglich war. Verbindung 37 ist in ihrer Betainform in Wasser nur mäßig löslich. Sie wurde deshalb bei der Umsetzung mit K_2PtCl_4 in wäßriger Lösung mit wenig verdünnter KOH versetzt. Es begann sofort eine starke pH-Absenkung unter Aufhellung der Lösung. Nach zweistündigem Rühren der sauren Reaktionslösung fiel eine hellgelbe Verbindung aus, die aufgrund von spektroskopischen Untersuchungen und C,H,N-Analysenwerten der Struktur 38 entspricht.

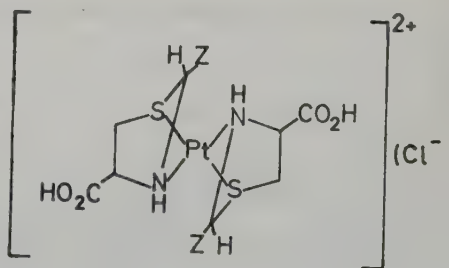
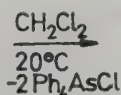
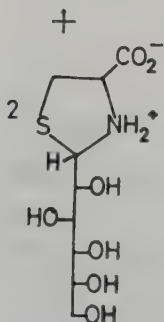
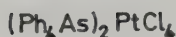


Auf die Bildung von wasserlöslichen Nebenprodukten wird aus der geringen Ausbeute geschlossen. 38 selbst ist mäßig in Wasser und DMSO löslich. Aus den C,H,N-Analysenwerten geht hervor, daß 38 leicht durch freies Cystein verunreinigt ist. Dies läßt auf die Hydrolyseempfindlichkeit des Liganden in der Reaktionslösung schließen. Es lag deshalb nahe, die Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 durchzuführen.

4.1.2. Reaktion mit $(\text{Ph}_4\text{As})_2\text{PtCl}_4$ in Methylenchlorid

Die Verwendung von $(\text{Ph}_4\text{As})_2\text{PtCl}_4$ ermöglicht eine Reaktion in organischen Lösungsmitteln wie z.B. Methylenchlorid, in dem während der Reaktion entstandenes Ph_4AsCl leicht vom unlöslichen Komplex abgetrennt werden kann. Allerdings ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr langsam, da der Ligand 37 nur als Suspension eingesetzt wird. Nach achttägigem Rühren hatte sich die hellgelbe Verbindung 39 gebildet.

G1.14



39

$\text{Z} = -(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$ vgl. G1.15

Verbindung 39 ist im Gegensatz zu 38 sehr gut löslich in Wasser und DMSO. Aus einer wäßrigen Lösung von 39 bildet sich mit Ph_4AsCl kein Niederschlag von $(\text{Ph}_4\text{As})_2\text{PtCl}_4$, weshalb eine Verbindung vom Magnustyp $(\text{PtL}_4)(\text{PtCl}_4)$ ausgeschlossen werden kann.

Alle diese chemischen Eigenschaften bestätigen den salzartigen Charakter von 39.

Im IR-Spektrum spricht die Bande bei 1730 cm^{-1} für das Vorliegen der unkoordinierten Carboxylgruppe.

4.2. IR-Spektren

Das Spektrum des Liganden 37 wurde bereits in der Literatur beschrieben ¹²⁹⁾. Bezüglich der Koordination über das N-Atom kann die IR-Spektroskopie wenig Information liefern. Dies beruht auf der schlechten Auflösung der Banden im Bereich von $3500 - 3000\text{ cm}^{-1}$ durch Ausbildung von Wasserstoff-Brücken. Die $\delta(\text{NH})$ - bzw. $\delta(\text{NH}^+)$ -Deformationsschwingungen der Verbindungen 38 und 39 weisen verglichen mit dem Liganden keine signifikante Verschiebung auf. Der Ammoniumcharakter des Stickstoffatoms im Liganden bleibt sowohl in 38 als auch bei der Koordination an Platin(II) erhalten.

Einen wichtigen Hinweis auf die Art der Koordination liefert die $\nu(\text{C=O})_{\text{as}}$ -Valenzschwingung. Sie erscheint im Ligandenspektrum bei 1623 cm^{-1} entsprechend einer unkoordinierten Carboxylatgruppe, im Spektrum von 38 bei 1600 cm^{-1} entsprechend einer koordinierten Carboxylatgruppe und im Spektrum von 39 bei 1730 cm^{-1} entsprechend einer freien Carboxylgruppe.

Die Zuordnung der Metall-Ligand-Schwingungen wird durch Überlagerung mit Ligandenschwingungen erschwert. Die Pt-S-Bindung absorbiert gewöhnlich im Bereich von $440 - 300\text{ cm}^{-1}$ ¹¹⁹⁾. Die schwachen Banden bei 382 bzw. 355 cm^{-1}

werden den $\nu(\text{Pt-S})$ -Valenzschwingungen von 39 bzw. 38 zugeordnet.

Tab.22 Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) von 37, 38 und 39 in Nujol/Hostaflon

Verb.	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH}), (\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{C=O})_{\text{as}}$	$\delta(\text{NH}), (\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{Pt-S})$
<u>37</u>	3450sh 3330s 3215sh	3125s	1612s	1555 s	
<u>38</u>	3500-3000br	a)	1600s br	1570s br	355w
<u>39</u>	3460s 3350s 3400s	3120s	1730br	b) 1557s	c) 382w

a) mit $\nu(\text{OH})$ überlagert b) fällt mit $\nu(\text{C=O})_{\text{as}}$ zusammen c) mit Ligandenschwingungen überlagert

4.3. ^1H -NMR-Spektren

Aufgrund der zahlreichen Überlagerungen von OH-, NH- und CH-Multipletts im Spektrum der Verbindung 39, können mit Hilfe des Integrals nur grobe Aussagen gemacht werden. Von Verbindung 38 konnte wegen der schlechten Löslichkeit kein Protonenspektrum mehr erhalten werden.

Verbindung 39 wurde sowohl in D_2O , als auch in d^6 -DMSO vermessen, wodurch eine Unterscheidung der OH- und NH-Frequenzen einerseits und der CH-Frequenzen andererseits möglich ist.

In Übereinstimmung mit den IR-Daten weist das ^1H -NMR-Spektrum von 39 ein breites Signal bei 8.7 ppm auf, welches dem Proton der freien Carboxylgruppe zugeordnet wird.

Tab. 23 Charakteristische ^1H -NMR-Daten (ppm) von 37 und 39

Verb.	CH	OH, NH	COOH	Solvens
<u>37</u>	2.6-4.7m	5.0-5.5m	-	$\text{d}^6\text{-DMSO}$
<u>37</u>	2.16-5.1m	-	-	D_2O
<u>39</u>	1.1d(H-1)	2.5-6.6m ^{a)}	8.7s br	$\text{d}^6\text{-DMSO}$
<u>39</u>	1.2d(H-1)	-	-	D_2O
	3.0-5.0m			

a) mit CH-Frequenzen überlagert

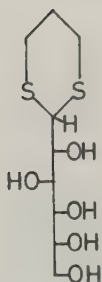
5. Komplexe mit 1,3-Dithianliganden

5.1. Reaktion von D-Glucosetrimethylenmercaptal mit K_2PtCl_4

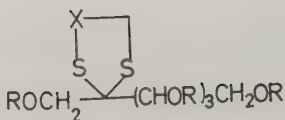
Schon E. Fischer isolierte Dithiomercaptale zahlreicher Aldosen. Sie können durch Kondensation von Dithiolen mit Aldosen unter katalytischer Einwirkung von HCl gewonnen werden ¹³⁸⁾.

Diese Verbindungsklasse, besonders das D-Glucosetrimethylenmercaptal 40, ist wegen ihrer regenerierenden Wirkung auf Leberzellen in der Medizin von Interesse ¹³⁹⁾.

Bisher sind mit Ausnahme von Bis (tributylzinn)-fructose-dimercaptopropan 41 ¹⁴⁰⁾, das als Unkrautvernichtungsmittel seine Anwendung findet, keine weiteren Metallkomplexe mit dieser Verbindungsklasse als Liganden bekannt. Verbindung 40 wird nach einem bekannten Verfahren dargestellt ¹⁴¹⁾. Es enthält nach Umkristallisieren aus Ethanol noch ein Molekül Ethanol im Kristallgitter. Als weicher Ligand ist 40 zur Koordination an das weiche Platin(II) besonders gut geeignet. Das beweist die große Zahl der bereits bekannten Dithioether-Komplexe von Platin(II) und Palladium(II) ¹⁴²⁻¹⁴³⁾.



40



41

R=Bu₃Sn, H

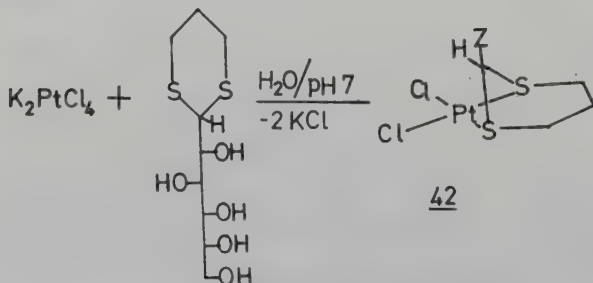
X=CHCH₃

Diese wurden wegen ihrer Fähigkeit, Inversionsreaktionen und S-Alkylierungs- und Dealkylierungsreaktionen einzugehen intensiv untersucht ¹⁴⁵⁾.

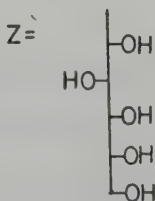
Verbindung 40 ist gut wasserlöslich und in verdünnten Säuren wesentlich hydrolyseunempfindlicher, als L-Cystein-D-Glucose 37.

Bei der Umsetzung von 40 mit K₂PtCl₄ im Molverhältnis 1:1 fiel in wäßriger Lösung unter starker pH-Absenkung eine intensiv gelbe Verbindung aus, die laut C,H,S-Analysenwerten dem freien Liganden entsprach. Unter Zusatz von KOH löste sie sich wieder auf. Aus der so neutralisierten Lösung fiel 42 als in Wasser schwerlösliche, gelbe Verbindung an

Gl.15

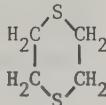


42

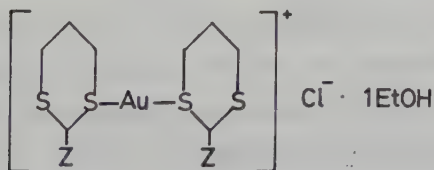


Eine 10^{-3} m DMSO-Lösung von 42 wies keine Leitfähigkeit auf. Die beiden $\nu(\text{Pt-Cl})$ -Valenzschwingungen im IR-Spektrum bei 305 und 320 cm^{-1} sprechen ebenfalls für einen Neutralkomplex der Struktur 42. Die Spektren werden in Abschn. 5.3. und 5.4. diskutiert.

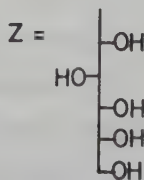
5.2. Reaktion von D-Glucosetrimethylenmercaptopal mit HAuCl_4

Au(III) -Verbindungen mit Thioethern sind instabil. Bei Anwesenheit von überschüssigem Thioether in der Reaktionslösung läuft folgender Redoxprozeß ab: Au(III) wird zum stabileren Au(I) reduziert, während Thioether zum entsprechenden Sulfoxid oxidiert wird, ohne an der Koordination teilzunehmen. Die Kinetik dieser Reaktion wurde am Beispiel des Thioethers  in wäßriger Lösung untersucht ¹⁴⁶⁾.

Hier wurde die Umsetzung von Trimethylenmercaptopal mit HAuCl_4 im molaren Verhältnis 3:1 in absolutem Ethanol durchgeführt, da eine Isolierung des gut wasserlöslichen Au(I) -Komplexes aus wäßriger Lösung nicht möglich war. Die in Ethanol schwerlösliche, farblose Verbindung 43 konnte auf diese Weise leicht vom entstandenen Sulfoxid abgetrennt werden. Die C,H,S-Analysenwerte und spektroskopischen Befunde deuten auf eine salzartige Gold(I)-Verbindung hin, in welcher die Dithioethermoleküle nur als einzähnige Liganden wirken.



43



Wie der freie Ligand, enthält 43 ein Molekül Ethanol im Kristallgitter. 43 ist sehr hygroskopisch, licht- und luftempfindlich und zersetzt sich nach kurzer Zeit zu dem typisch violett gefärbten Goldsol.

5.3. IR-Spektren

Die beiden $\nu(\text{Pt-Cl})$ -Schwingungen bei 305 und 320 cm^{-1} deuten auf die cis-Struktur des Komplexes 42 hin. Die relativ tiefe Lage der beiden Banden beruht auf dem starken trans-Effekt der Thioethergruppen und stimmt mit den für ähnliche Dithioether-Komplexe beschriebenen Werten überein ^{147, 148}. Im linear strukturierten Gold(I)-Komplex 43 liegen keine $\nu(\text{AuCl})$ -Valenzschwingungen mehr vor. Dies spricht für eine vollständige Substitution der Chloridionen durch den Thioetherliganden.

5.4. ^1H -NMR-Spektren

Vom freien Liganden 40 sind bisher in der Literatur keine ^1H -NMR-Spektren beschrieben worden. Deshalb wird hier kurz darauf eingegangen.

Durch Ausbildung des 1,3-Dithiansechsrings, der in der stabilen Sesselform vorliegt, enthält das C_1 -Atom des Pentahydroxypentylrestes kein optisch aktives Zentrum, sodaß die Bildung von α - und β -Anomeren ausgeschlossen werden kann.

Infolge der Ringinversion des Sechsrings erscheinen die Protonensignale seiner diastereotopen CH-Protonen als schlecht aufgelöste Multipletts. Tieftemperaturspektren sind in den verwendbaren Lösungsmitteln nicht möglich; sie würden ein noch komplizierteres Spektrum ergeben.

Die chemische Verschiebung der CH-Protonensignale der Pentahydroxypentyl-

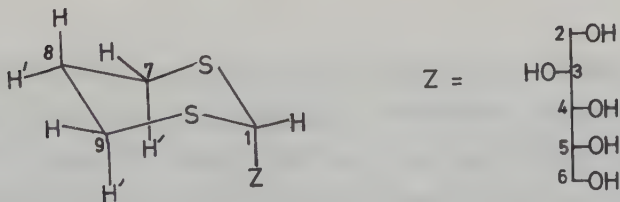
protonen ist denen der Ringprotonen sehr ähnlich. Sie bilden eine Signalgruppe im Bereich von 3.45 - 4.25 ppm. Dabei werden sie von den CH_2 -Protonensignalen des im Kristallgitter des Liganden 40 befindlichen Ethanol überlagert.

Die ^1H -NMR-Spektren in d^6 -DMSO und D_2O liefern sich ergänzende Informationen. In d^6 -DMSO fallen sämtliche OH-Gruppen in einem einzigen Signal bei 4.16 ppm zusammen. In D_2O entfallen die OH-Signale infolge raschen H/D-Austausches, wogegen die CH-Protonen besser aufgelöste Signale ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Platin(II)-Komplexes 42 ist noch schlechter aufgelöst als das des Liganden. Ein Vergleich der beiden Spektren ergibt, daß das OH-Signal im Spektrum von 42 relativ zum Liganden um 0.26 ppm zu höherem Feld verschoben ist, was auf der abschirmenden Wirkung des Platin(II) beruht.

Von der Gold(I)-Verbindung 43 konnte wegen ihrer Zersetzlichkeit in D_2O und d^6 -DMSO kein Spektrum erhalten werden.

Abb.20 Ligand 40 mit 1,3-Dithianring in Sesselform



Tab.24 Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Daten (ppm) von 40 und 42

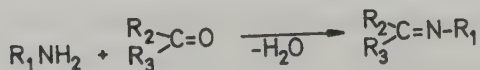
Verb.	H-8, H ² -8	H-7, H ² -7	H-9, H ² -9	H-1 - H-6, H ² -1 - H ² -6	OH
<u>41</u> ^{a)}	2.01m		2.81m	3.4 - 4.25m	4.16s
<u>41</u> ^{b)}	1.9 m		2.85m	3.45 - 4.25m	-
<u>42</u> ^{a)}	1.9m		2.82m	3.45 - 4.25m	3.90s
<u>42</u> ^{b)}	1.9m		2.87m	3.28 - 4.88m	-

a) in d_6 -DMSO b) in D_2O

6. Schiffbasenkomplexe

Schiffbasen werden durch Kondensation von Carbonylverbindungen mit primären Aminen gewonnen ¹⁴⁹⁾.

Abb.21



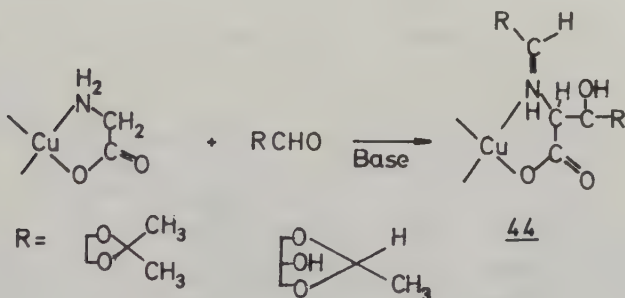
Besonders stabil sind diejenigen Schiffbasen, bei denen mindestens ein Rest R aromatischen Charakter hat. Dies beruht auf der Stabilisierung der Azomethingruppe durch Konjugation mit dem π -System des Aromaten

In der Zuckerchemie wurden solche gut kristallisierenden Schiffbasen meist zur besseren Charakterisierung der einzelnen Zuckerderivate dargestellt. D-Glucosamin konnte so als N-Salicyliden-D-Glucosamin-Schiffbase (S.4) ¹⁵⁰⁾ charakterisiert werden.

Schiffbasen mit aliphatischen Resten R sind meist instabil oder sehr reaktiv¹⁴⁹⁾. Solche Schiffbasen, die im freien Zustand nicht beständig sind, können in manchen Fällen durch Koordination an ein Metall stabilisiert werden³⁷⁾. Sie können nach mehreren Verfahren dargestellt werden:

- a) Kondensation der entsprechenden Aminkomplexe mit den jeweiligen Carbo-
nylverbindungen. Auf diese Weise konnte bei der Umsetzung von Bis(gly-
cinato)-Cu(II)-Komplexen mit Aldehydozuckern unter Basenzusatz ein sta-
biler Schiffbasenkomplex 44 isoliert werden¹⁵¹⁾ (Gl.16).

Gl.16



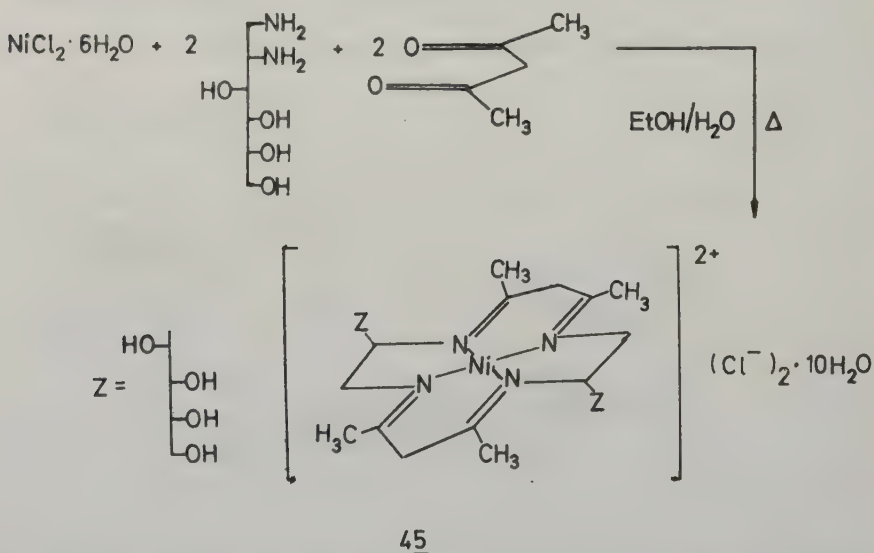
- b) template-Reaktion^{152, 153)}. Dabei übt das Metall auf den Reaktionsver-
lauf der Bildung eines Schiffbasen-Komplexes aus Amin-, Carbonyl- und
Metallkomponente eine dirigierende Wirkung aus. Es bildet intermediär
mit einem Reaktionspartner einen Komplex, wodurch die Reaktionsfolge ste-
risch festgelegt ist.

In der vorliegenden Arbeit sollen einige neue Schiffbasenkomplexe beschrie-
ben werden, in welchen entweder die Carbonyl- oder die Aminkomponente aus
einem Polyhydroxyalkylderivat besteht.

6.1. Template-Reaktion von $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ mit 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol und Acetylaceton

Bei dem Versuch, die Schiffbase aus Acetylaceton und Verbindung 35 an Ni(II) zu stabilisieren, wurde nach Methode b) verfahren (Gl.17).

Gl.17



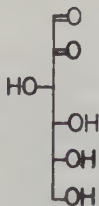
Aufgrund von IR-Daten und C,H,N-Analysenwerten wird für die isolierte hellgrüne Verbindung Struktur 45 vorgeschlagen. Wie in anderen ungesättigten, makrocyclischen Komplexen, ist das Zentralatom quadratisch-planar von den sp^2 -hybridisierten Stickstoffatomen umgeben. Die jeweils sich gegenüberliegenden Sechs- und Fünfringe ergeben eine sterisch günstige Anordnung, da dadurch die Ringspannung in makrocyclischen Systemen relativ gering gehalten wird¹⁵⁴⁾. Offen bleibt, ob die beiden Chloridionen, oder zwei H_2O -Molekü-

le als axiale Liganden koordiniert sind, sodaß sich ein oktaedrisch strukturierter Komplex ergibt. Auch Leitfähigkeitsmessungen können hier keinen Aufschluß geben, da 45 nur in stark polaren Lösungsmitteln löslich ist, welche die Chloridionen leicht aus ihrer axialen Position verdrängen können. Im IR-Spektrum sollte die $\nu(\text{Ni-Cl})$ -Schwingung bei 370 cm^{-1} erscheinen ¹⁵⁵). Jedoch sind aufgrund des Kristallwassers im Bereich der Metall-Ligand-Schwingungen keine Banden zu erkennen.

Charakteristische IR-Daten sind in Tab.21 zusammengefaßt.

6.2. Reaktion von Bis(1,3-propylendiamin)nickel(II)-chlorid mit D-Glucoson

Im folgenden Beispiel soll die Dicarbonylverbindung durch ein Zuckerderivat vertreten werden. Zu diesem Zweck gut geeignet erschien das acyclische D-Glucoson 46.



46

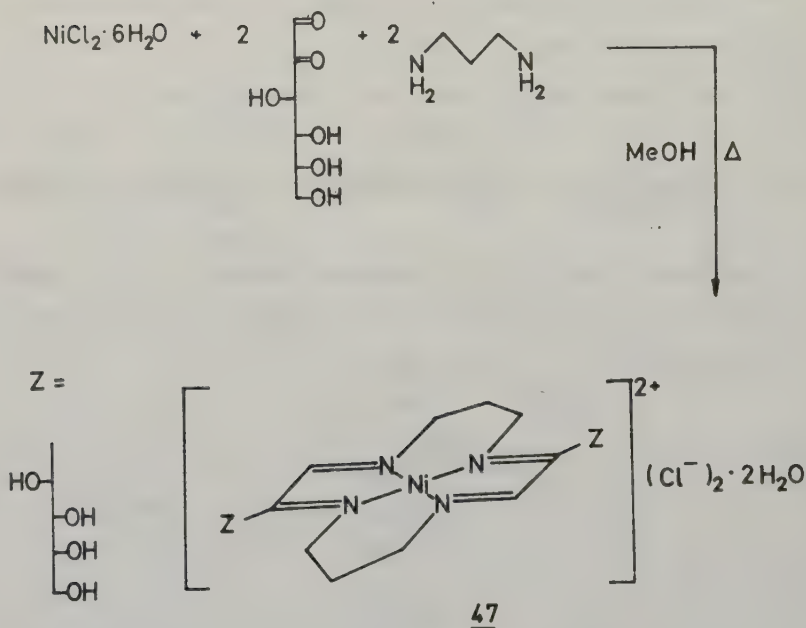
46 konnte bisher nicht kristallin erhalten werden. Es wird nach einem bekannten Verfahren dargestellt ^{156, 157}). Die Verbindung ist einige Tage als Sirup oder in methanolischer Lösung bei tiefen Temperaturen haltbar. Mit aromatischen Aminen bildet 46 stabile Schiffbasen ¹⁵⁸).

Als aliphatisches Diamin wurde in diesem Versuch 1,3-Diaminopropan als Amin-komponente eingesetzt (Gl.18).

Die IR-Spektren und die C,H,N-Analysenwerte stehen mit Struktur 47 in Ein-

klang. Bezüglich der axialen Liganden gelten die gleichen Überlegungen wie für Verbindung 46. Die IR-Daten sind in Tab.25 zusammengefaßt.

Gl.18



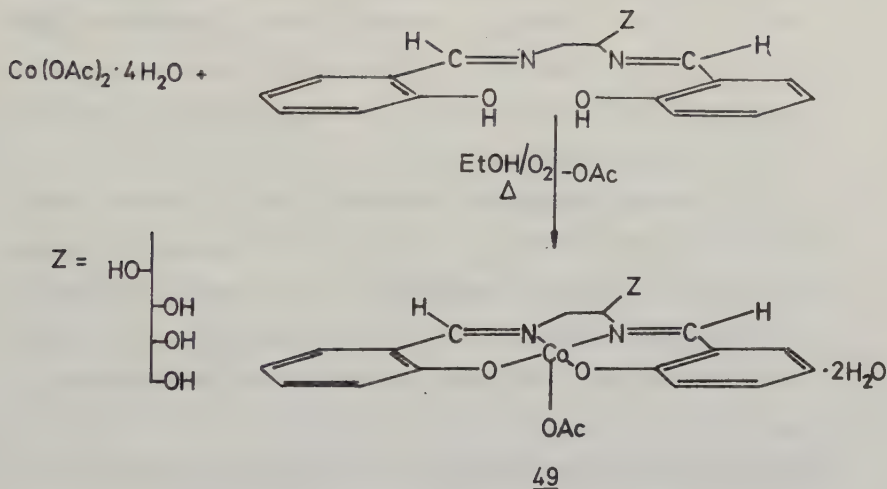
6.3. Umsetzung von $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ mit 1,2-Dideoxy-1,2-bis(N-salicylidenamino)-D-glucitol

Bei der folgenden Synthese wurde das Metallsalz $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ direkt mit der stabilen Schiffbase 1,2-Dideoxy-1,2-bis(salicylidenamino)-D-glucitol 48 ¹²³⁾ in siedendem Ethanol umgesetzt (Gl.19).

In Gegenwart von Luftsauerstoff kommt es zur Bildung des Kobalt(III)-Kom-

plexes 49.

Gl.19



Wie aus den IR-Spektren hervorgeht, enthält der Komplex 49 noch einen axial koordinierten Acetatliganden. Dies ist an der typischen $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Schwingung bei 1550 cm^{-1} zu erkennen (Tab.21). Ungeklärt bleibt, ob das H_2O -Molekül ebenfalls koordiniert oder als Kristallwasser vorliegt.

6.4. Diskussion der IR-Spektren

Für die drei dargestellten Komplexe 45, 47 und 49 werden aus Symmetriegründen zwei $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingungen im Bereich von $1650 - 1550\text{ cm}^{-1}$ ^{10, 159} erwartet. Jedoch gilt die Voraussetzung, daß die Kopplungen der beiden Pentahydroxyalkylreste in 45 und 47 vernachlässigt werden. Die IR-Spektren

entsprechen den Erwartungen (Tab.25).

In den Spektren von 45 und 47 können keine Carbonylbanden mehr nachgewiesen werden, was die vollständige Umsetzung zu den jeweiligen Schiffbasen beweist. Im Spektrum von 49 sind die $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Banden gegenüber dem Liganden 48 nur unwesentlich verschoben. Dagegen wird in Übereinstimmung mit den Literaturdaten ¹⁵⁹⁾ eine Verschiebung der $\nu(\text{C}=\text{C})$ -Banden zu höheren Wellenzahlen beobachtet (Tab.25).

Die $\nu(\text{OH})$ -Valenzschwingungen erscheinen bei allen beschriebenen Komplexen im Bereich von $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ aufgrund von H-Brückenbindungen als breite Banden. Die hygroskopischen Eigenschaften der Verbindungen führen zu einer starken Bandenverbreiterung, wodurch besonders im Bereich der Metall-Ligandschwingungen keine definierten Bandenmaxima mehr zu erkennen sind.

Tab.25 Charakteristische IR-Daten von 45, 46, 47, 48 und 49 (cm^{-1}) in Nujol/Hostaflon

Verb.	$\nu \text{ OH}$	$\nu \text{ CH}$	$\nu (\text{C}=\text{N})$	$\nu (\text{C}=\text{C})$	$\nu (\text{C}=\text{O})$
<u>45</u>	3400-3200br	2920w 2960w	1640s sh 1590s	-	-
<u>46</u>	3500-3100br	2940w br	-	-	1770s 1730s
<u>47</u>	3480br	2900br	1630s 1610s	-	-
<u>48</u>	3400-3300br	2930w 2885m	1640s sh 1630s	1610sh 1558m	-
<u>49</u>	3500-3300br	2920w 2960w	1640s 1630s	1620s 1600s	1550m (Acetat)

7. Pharmakologische Untersuchungen

Rosenberg entdeckte 1969 die cytostatische Aktivität von cis-Dichlorodiamminplatin(II) 1.

Die Aktivität dieser Verbindung beruht auf der Wechselwirkung eines DNS-Stranges mit Platin(II). Dabei werden die cis-ständigen Chloridionen als gut austretende Gruppen durch zwei Guanin-Nucleobasen verdrängt. Der entstandene DNS-Platinkomplex hindert die DNS an der Reduplikation (intra-strand cross-linking) ¹⁶⁰).

Bekanntlich besitzen auch Platinverbindungen des Typs $\text{PtCl}_2\text{L-L}$ gute cytostatische Eigenschaften, wobei L-L ein zweizähniger Stickstoffdonor wie Ethylendiamin oder 1,2-Diaminocyclohexan ist.

Da die hier beschriebenen Verbindungen 30 und 36 dem gleichen Strukturtyp angehören, wurden sie in vitro und in vivo auf Antitumoraktivität getestet. Als in vitro-Testmodell wurde die MDA-MB-Mammatumorzelllinie verwendet. Als Maß für die cytostatische Aktivität wurde die Hemmung des ^3H -Thymidin-Einbaus bestimmt. In vivo-Tests erfolgten an der L 1210-Leukämie der Maus. Der Quotient aus der mittleren Überlebensdauer behandelter und unbehandelter Tiere dient als Maß für die Wirksamkeit.

Der Platin(II)-Komplex 30 wies im pharmakologischen Vortest an Mäusen eine sehr hohe cytostatische Aktivität auf. Gegenwärtig werden weitere Untersuchungen angestellt.

Verbindung 36 war sowohl in vitro, als auch in vivo cytostatisch unwirksam. Kürzliche Untersuchungen von Pasini et al. ^{161, 162}) mit verschiedenen chiralen Ethylendiaminliganden in Platin(II)-Komplexen ergaben, daß enantiomere Komplexe einen kaum merklichen Unterschied in ihrer cytostatischen Aktivität aufweisen.

Demgegenüber fanden Schönenberger und Mitarbeiter¹⁶³⁾ einen deutlichen Einfluß der Konfiguration von phenylsubstituierten Ethylendiamin-dichloro-Platin(II)-Komplexen.

Verwunderlich erscheint die unterschiedliche cytostatische Wirkung der Verbindungen 30 und 36, da beide Abkömmlinge der D-Glucose sind. Auch besitzen beide Verbindungen gleiche Löslichkeitseigenschaften und gleiche Anzahl an freien Hydroxylgruppen.

Wie ¹H-NMR-Untersuchungen ergaben (3.3.), liegt der Hauptunterschied im chemischen Verhalten der beiden Verbindungen in ihrer Stabilität in Lösung. Die Oximgruppe der Verbindung 30 dissoziiert nach kurzer Zeit in Lösung ab. Die Diaminoverbindung 36 ist dagegen lange Zeit in Lösung stabil. Dieser Fall scheint somit ein weiterer Beweis dafür zu sein, daß die Solvolysprodukte der "Cisplatin"-Verbindungen die eigentlich wirksamen Spezies darstellen¹⁶⁴⁾.

Die Dithioetherverbindung 42 erwies sich im pharmakologischen Test als cytostatisch inaktiv. Dies kann auf dem relativ starken trans-Effekt der beiden Thioethergruppen beruhen, die eine genügend starke Wechselwirkung des Platins mit den Guaninbasen der DNS verhindern¹⁶⁴⁾.

Es ist schon seit langem bekannt, daß auch einige Kupfer(II)-Chelatkomplexe eine nennenswerte Antitumoraktivität aufweisen^{165, 166)}. Deshalb werden gegenwärtig die Verbindungen 32, 33 und 34 pharmakologisch getestet.

C. Experimenteller Teil

1. Vorbemerkungen

1.1. Arbeitsmethodik

Alle Reaktionen wurden in Schlenkrohren und Fritten mit angesetztem Hahn durchgeführt. Die Lösungsmittel waren stickstoffgesättigt und nach den üblichen Methoden ¹⁶⁷⁾ absolutiert. Die Trocknung der Substanzen erfolgte im Ölpumpenvakuum, oder an einer Quecksilberdiffusionspumpe.

1.2. Meßgeräte

IR-Spektren: Die Messungen wurden teils in Nujol/Hostaflonverreibung, teils an KBr-Preßlingen durchgeführt. Für Lösungsspektren wurden Küvetten mit NaCl-Fenstern verwendet.

Eingesetzte Geräte:

Perkin-Elmer-Infracord Modell 137

Perkin-Elmer-Infrared-Spectrophotometer 297

Perkin-Elmer-IR-Doppelstrahlphotometer 325

NMR-Spektren: Es wurden gesättigte Lösungen, meist in deuterierten Lösungsmitteln eingesetzt.

Verwendete Geräte:

Varian A60, FT80

Jeol FX 90

Leitfähig-

keitsmes-

sungen: LBR; wiss.-tech. Werkstätten / Weilheim

Elementar-

analysen: Die C,H,N,S-Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Universität München ausgeführt.

1.3. Ausgangsverbindungen

Die nachstehenden Ausgangsverbindungen wurden nach Literaturmethoden dargestellt:

Pt(PPh₃)₂C₂H₄¹⁶⁸⁾, Pt(PPh₃)₂Cl₂¹⁶⁹⁾, Bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)disulfid¹⁷⁰⁾, Bis(dimethylglyoximato)-chloropyridin-cobalt(III)⁸⁴⁾, D-Glucoseoxim^{94, 97)}, 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol¹²³⁾, 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim¹¹²⁾.

Alle übrigen Ausgangsverbindungen waren handelsüblich erhältlich. Sie wurden von den Firmen Ega, Fluka, Sigma, Merck und Degussa bezogen.

1.4. Pharmakologische Tests

Pharmakologische Tests wurden von Prof. Dr. H. Schönenberger und Mitarbeitern (Universität Regensburg), über Prof. Dr. H. König (Firma BASF/Ludwigshafen) von den Bristol Laboratories (New York) durchgeführt.

2. Darstellung der Verbindungen aus Abschnitt I

2.1. Di(2,3,4,6,-tetra-O-acetyl-1-mercapto-β-D-glucopyranosid)-bis(triphenylphosphan)-platin(II) 7

Eine Lösung von 0.44 g (0.58 mmol) Pt(PPh₃)₂C₂H₄ in Toluol wird zu einer Lösung von 0.43 g (0.59 mmol) 5 in Toluol gegeben. Der Ansatz wird 20 h unter Lichtausschluß gerührt. Die Lösung färbt sich orange. Anschließend wird das Lösungsmittel eingeengt und mit einem Ether/Pentan-Gemisch ein orangefarbener Niederschlag ausgefällt. Ausbeute: 70% der Theorie

C ₆₄ H ₆₈ O ₁₈ P ₂ Pt	ber.:	C 53.15	H 4.74	S 4.43
(1446.34)	gef.:	C 53.24	H 4.49	S 4.12

2.2. Darstellung des Dithiocarbamatkomplexes 8

Zu einer Lösung von 0.73 g (1.89 mmol) cis- $(\text{PPh}_3)_2\text{PtCl}_2$ in CH_2Cl_2 wird eine Lösung von 0.53 g (1.89 mmol) 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy- α, β -D-glucopyranosid und anschließend 0.38 ml (3.78 mmol) Triethylamin und 0.13 ml (2.08 mmol) CS_2 gegeben. Es fällt sofort ein Niederschlag von Triethylammoniumhydrochlorid aus. Der Verlauf der Reaktion wird IR-spektroskopisch verfolgt. Wenn maximaler Umsatz erfolgt ist, wird das entstandene Hydrochlorid abgefrittet. Das Filtrat wird am Hochvakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser und Ether gewaschen.

Ausbeute: 80% der Theorie

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{P}_2\text{S}_2\text{Pt}$	ber.:	C 41.21	H 6.02	N 1.78	S 8.15
(786.84)	gef.:	C 42.45	H 6.28	N 2.0	S 8.86

2.3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 9a - 9c und 11

1.3 mmol $\text{HAuCl}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ in 1 ml H_2O werden mit NaHCO_3 neutralisiert (pH 7). Anschließend werden 3 mmol des jeweiligen Amins zugetropft, worauf sich ein hellgelber Niederschlag bildet. Dieser wird abgefrittet, mit Wasser mehrmals gewaschen und anschließend am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeuten: 60 - 70% der Theorie

Verb.	Summenformel	Molmasse	Analysendaten: ber. (gef.) in %		
			C	H	N
<u>9a</u>	$\text{C}_6\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Au}_2$	685.83	10.51 (10.70)	2.63 (2.21)	4.08 (4.05)
<u>9b</u>	$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Au}_2$	713.89	13.46 (13.91)	2.83 (2.98)	3.92 (3.73)
<u>9c</u>	$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{Au}_2$	713.89	13.46 (13.50)	2.83 (2.45)	3.92 (4.05)
<u>11</u>	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NAu}$	376.4	12.76 (12.60)	2.95 (3.22)	3.72 (3.72)

2.4. Darstellung von Chloro-n-butylingold(I) 10

Eine wäßrige Lösung von 0.5 g (1.27 mmol) $\text{HAuCl}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ wird mit NaHCO_3 neutralisiert (pH 7) und mit 0.92 g (1.27 mmol) n-Butylamin versetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur bildet sich ein hellgelber Niederschlag. Dieser wird abgefrittet, mit wenig H_2O gewaschen und in Ether aufgenommen. Mit Pentan kann eine völlig farblose Verbindung ausgefällt werden, die abgefrittet, mit wenig Pentan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet wird. Ausbeute: 60% der Theorie

$\text{C}_4\text{H}_9\text{ClNAu}$	ber.:	C 15.83	H 2.99	N 4.61
303.48	gef.:	C 15.63	H 3.08	N 4.70

2.5. Darstellung der salzartigen Au(III)-Aminozuckerverbindung 12

0.5 g (1.22 mmol) $\text{HAuCl}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ in 3 ml Methanol werden mit 0.34 g (1.22 mmol) 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α,β -D-glucopyranosid in 5 ml Methanol versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Beim Einengen des Lösungsmittels fällt 11 als hellgelber Niederschlag aus. Die Verbindung wird abgefrittet, mit wenig eiskaltem Ethanol gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 80% der Theorie

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{NO}_5\text{Au}$	ber.:	C 27.03	H 3.4	N 2.25
622.036	gef.:	C 28.76	H 3.25	N 2.39

2.6. Darstellung der Verbindungen aus Abschnitt 4.1., 4.2. und 4.4.

2.6.1. Bromo-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α,β -D-glucopyranosyl)-trans-bis(tri-phenylphosphan)platin(II) 16a+16b

a) aus Methylenchlorid

Eine Lösung von 0.3 g (0.73 mmol) α -Acetobromoglucose 15 in CH_2Cl_2 wird bei Raumtemperatur unter Rühren zu einer Lösung von 0.55 g (0.73 mmol)

Pt(PPh₃)₂C₂H₄ 6 in CH₂Cl₂ getropft. Anschließend wird die ockerfarbene Lösung noch 15 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Aus der stark eingeeengten Lösung wird mit einem Ether/Pentan-Gemisch ein hellgelber Festkörper ausgefällt. Ausbeute: 60% der Theorie.

b) aus Toluol unter Zusatz eines Radikalstarters und Bestrahlen mit UV-Licht

Es werden äquimolare Mengen 15 und 6 in Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zusammengegeben. Anschließend wird Azobisisobutyronitril (AIBN) zugegeben (0.05 Molprozent) und die Lösung unter Rühren 5 h mit der UV-Lampe bestrahlt. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu a). Es wird ein hellgelber Festkörper ausgefällt.

Ausbeute: 60% der Theorie

C ₅₀ H ₄₉ BrO ₉ P ₂ Pt	ber.:	C 53.11	H 4.37
1130.87	gef. a):	C 53.24	H 4.25
	gef. b):	C 53.58	H 4.50

2.6.2. (1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl- α -D-galactopyranose)-iodo-trans-bis(triphenylphosphan)platin(II) 18

Eine Lösung von 0.35 g (0.935 mmol) 1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-jodo- α -D-galactopyranose 17 in Toluol wird mit einer Lösung von 0.7 g (0.935 mmol) 6 in Toluol versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die nunmehr braun-orangefarbene Lösung stark eingeeengt und 2 h in der Kühltruhe (-25°C) aufbewahrt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden mehrmals mit einem eisgekühlten Ether/Pentan-Gemisch gewaschen.

Ausbeute: 70% der Theorie

C ₄₈ H ₄₉ JO ₅ P ₂ Pt	ber.:	C 52.89	H 4.35
1089.85	gef.:	C 52.70	H 4.80

2.6.3. (1,2:3,4-Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl-~~w~~-D-galactopyranose)-bis(dimethylglyoximato)-pyridin-kobalt(III) 21

0.573 g (0.5 mmol) Dimethylglyoxim (DMGH) und 0.593 g (2.5 mmol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in 7 ml Methanol werden unter strengem Sauerstoffausschluß gerührt, dann mit 0.4 g (5 mmol) 50%iger NaOH-Lösung und 0.2 g (2.5 mmol) Pyridin versetzt, wobei dunkelbraunes $\text{Co}(\text{DMGH})(\text{DMG})\text{py}$ ausfällt. Die Suspension wird auf -10°C gekühlt und 15 min gerührt. Danach werden 0.2 g 50%iger NaOH-Lösung und 0.013 g (0.43 mmol) NaBH_4 in 0.5 ml H_2O zugegeben, wobei die Lösung grün wird. Anschließend werden 0.98 g (2.66 mmol) 17 in CH_2Cl_2 zuge-
tropft und die Lösung unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Volumen wird durch anschließendes Durchleiten von Luft reduziert und die Lösung dann in 20 ml Wasser, das 0.2 ml Pyridin enthält, eingegossen. Das ausgefallene, knallorangefarbene Produkt wird mit pyridinhaltigem Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 70% der Theorie

$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{Co}$	ber.:	C 47.77	H 6.25	N 11.14
628.54	gef.:	C 47.59	H 6.11	N 11.15

3. Darstellung der Verbindungen aus Abschnitt II

3.1. Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)platin(II)-tetrahydrat·2LiCl 24

0.5 g (1.20 mmol) K_2PtCl_4 in 3 ml H_2O werden in eine mit stark saurem Ionenaustauscher beladene Säule gegeben ($\varnothing$ 1cm). Es wird mit H_2O eluiert, bis die wäßrige, weinrote H_2PtCl_4 -Lösung quantitativ durch die Säule gelaufen ist, d.h. der pH der Lösung neutral ist. Das Eluat wird mit 0.936 g (4.82 mmol) D-Glucoseoxim in 5 ml H_2O und mit 0.208 g (4.82 mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 2 ml H_2O versetzt. Daraufhin steigt der pH auf 9. Anschließend wird die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion ist die

Lösung nur noch schwach hellgelb gefärbt, sie weist einen pH von 6 auf. Nach Abrotieren des gesamten Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 40°C, wird der zurückbleibende Sirup unter Rühren mit Ethanol versetzt. Dabei fällt 24 als farbloser Niederschlag aus. Dieser wird mehrmals mit Ethanol verrührt und wieder abgefrittet. Die farblosen Kristalle werden im Hochvakuum getrocknet.

$C_{24}H_{58}Cl_2Li_2N_4O_{28}Pt$	ber.:	C 25.50	H 5.17	N 4.95
1130.61	gef.:	C 26.44	H 4.70	N 4.71

3.2. Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)platin(II)

0.5 g (0.44 mmol) der Verbindung 24 werden in wenig H_2O gelöst, mit 1n HNO_3 angesäuert und mit 0.075 g (0.44 mmol) $AgNO_3$ versetzt. Der $AgCl$ -Niederschlag wird abfiltriert und mit H_2O gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden stark eingeeengt und der zurückbleibende Sirup mit Ethanol verrührt. Dabei bilden sich farblose Kristalle, die abgefrittet, mit Ethanol gewaschen und in Hochvakuum getrocknet werden.

$C_{24}H_{58}N_4O_{28}Pt$	ber.:	C 27.56	H 5.59	N 5.35
1045. 82	gef.:	C 28.07	H 5.23	N 5.38

3.3. Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)palladium(II)·2Ethanol·2LiCl

Die Darstellung erfolgt wie in Abschnitt 3.1. Als Metallsalz wird hier Na_2PdCl_4 eingesetzt. Nach Zugabe aller Komponenten färbt sich die Lösung sofort hellgelb, der pH wird schlagartig neutral. Zu der stark eingeeengten Lösung werden 100 ml Ethanol gegeben, worauf sich zunächst ein Öl bildet, das bei weiterem heftigem Rühren langsam kristallisiert. Die farblosen Kristalle werden abgefrittet, mehrmals mit Ethanol gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 80% der Theorie

$C_{28}H_{62}Cl_2Li_2N_4O_{26}Pd$	ber.:	C 31.67	H 5.88	N 5.27
1060.91	gef.:	C 31.70	H 6.01	N 5.27

3.4. Bis(D-Glucoseoxim)-bis(D-glucoseoximato)kobalt(II)·Co(OH)₂·Methanol 26

Eine Lösung von 0.32 g (1.28 mmol) Co(OAc)₂·4 H₂O in 2 ml Methanol und eine Suspension von 1.0 g (5.12 mmol) D-Glucoseoxim und LiOH·H₂O in 3 ml Ethanol werden zusammengegeben. Die hellrosa gefärbte Suspension wird fünf Tage am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag unter Luftausschluß abgefrittet und im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{56}N_4O_{27}Co_2$	ber.:	C 31.19	H 5.86	N 5.82
962.59	gef.:	C 31.11	H 5.03	N 5.56

3.5. 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim 23

1.0 g (4.34 mmol) des 2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoximhydrochlorid 23' werden in wenig H₂O gelöst und auf eine Ionenaustauschersäule (ø 1.0 cm) gegeben, die mit 20 g schwach basischem Ionenaustauscher (Amberlyst A 21) beladen ist. Die Tropfgeschwindigkeit beträgt ca. ein Tropfen/2sec. Das Eluat ist anfangs stark basisch. Es wird bis zum neutralem pH des Eluats nachgewaschen. Mit AgNO₃/HNO₃ ist in der Lösung kein Chlorid mehr nachweisbar. Nach vollständigem Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein farbloser, glasartiger Rückstand, der aus siedendem Methanol/Wasser-Gemisch (90:10) umkristallisiert, farblose, nadelförmige Kristalle ergibt.

$C_6H_{14}N_2O_5$	ber.:	C 37.11	H 7.27	N 14.43
194.19	gef.:	C 36.59	H 7.28	N 14.47

3.6. (2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-cis-dichloro-platin(II) 30

Zu einer Lösung von 0.35 g (1.52 mmol) 23' in 3 ml H₂O und 0.63 g (1.52 mmol) K₂PtCl₄ in 5 ml H₂O werden 0.15 g (1.52 mmol) KHCO₃ in 1 ml H₂O gege-

ben. Es wird 24 h gerührt, wobei ein hellgelber, seidigglänzender Niederschlag ausfällt. Der zu Beginn der Reaktion neutrale pH der Lösung sinkt während der Umsetzung stark ab. Der Niederschlag wird abgefrittet und mit leicht HCl-haltigem wasser gewaschen.

Ausbeute: 55% der Theorie

$C_6H_{14}Cl_2N_2O_5Pt$	ber.:	C 15.66	H 3.07	N 6.09
460.18	gef.:	C 15.62	H 2.92	N 6.11

3.7. (2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-cis-dichloro-palladium(II) 31

Zu einer Lösung von 0.5 g (2.17 mmol) Na_2PdCl_4 in 5ml H_2O und 0.219 g (2.17 mmol) $KHCO_3$ in 2ml H_2O gegeben. Nach einer Stunde Rühren ist die Farbe der Lösung hellgelb, der pH 2. Aus der Lösung fällt im Gegensatz zu der Umsetzung in 3.6. kein Niederschlag aus. Die stark eingeeengte Lösung wird mit einem Ethanol/Ether-Gemisch überschichtet. Nach drei Wochen bildet sich ein hellgelber, amorpher Niederschlag, der abfiltriert wird. Auf Waschen mit Wasser wird wegen Gefahr zu großer Ausbeuteverluste verzichtet. Ausbeute: 30% der Theorie.

$C_6H_{14}N_2O_5$	ber.:	C 20.17	H 3.65	N 7.34
371.49	gef.:	C 19.40	H 3.79	N 7.54

3.8. (2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-(2-amino-2-deoxy-D-glucoseoximato)-M(II)-chlorid M = Ni(II) 32, M = Cu(II) 33 und M = Co(II) 34

Zu einer siedenden Lösung von 2.17 mmol 23' in Ethanol werden 1.08 mmol des entsprechenden Metall(II)-Salzes in Ethanol und 2.17 mmol $LiOH \cdot H_2O$ in Ethanol getropft. Die Lösungen werden anschließend rückflußgekocht. Die Dauer des Rückflußkochens beträgt für 34 15 min, für 33 30 min und für 32 4h.

Noch während des Erhitzens fällt jeweils ein farbiger Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen der Suspension abgefrittet, mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeuten: 80 - 90% der Theorie

Analytische Daten der Verbindungen 32, 33 und 34

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Analysendaten ber. (gef.)			Farbe
		C	H	N	
<u>32</u>	$C_{12}H_{29}ClN_4O_{11}Ni$ (499.53)	28.85 (29.04)	5.85 (5.56)	11.21 (11.07)	hellgelb
<u>33</u>	$C_{12}H_{29}ClN_4O_{11}Cu$ (504.4)	29.28 (28.57)	6.11 (5.80)	11.26 (11.11)	violett
<u>34</u>	$C_{12}H_{27}ClN_4O_{10}Co$ (481.75)	29.92 (30.02)	5.65 (5.32)	11.63 (11.60)	braun

3.9. (1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol)-cis-dichloro-platin(II) 36

Zu einer Lösung von 0.7 g (1.68 mmol) K_2PtCl_4 werden 0.365 g (1.68 mmol) 35 und 0.13 g (1.68 mmol) $NaHCO_3$ in wäßriger Lösung gegeben. Der pH darf nie über 6 steigen, da sich sonst elementares Platin bildet. Die Lösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt 36 als hellgelber, feinkristalliner Niederschlag aus. Er wird abgefrittet, mit HCl-haltigem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

$C_6H_{16}Cl_2N_2O_4Pt$	ber.:	C 16.15	H 3.61	N 6.28
446.20	gef.:	C 15.94	H 3.48	N 6.25

3.10. Darstellung der Verbindungen aus Abschnitt 4.1.

3.10.1. Reaktion von L-Cystein-D-glucose mit K_2PtCl_4 in wäßriger Lösung zu 38

0.3 g (1.06 mmol) L-Cystein-D-glucose 37 in H_2O werden mit 0.06 g (1.06 mmol) verdünnter KOH versetzt, worauf eine klare Lösung entsteht. Diese wird langsam unter Rühren zu einer wäßrigen Lösung von 0.44 g (1.06 mmol) K_2PtCl_4 getropft. Die Lösung färbt sich unter starker pH-Absenkung gelb. Nach 10 min fällt ein gelber Niederschlag nicht definierter Zusammensetzung aus, der sich nach Zutropfen einer wäßrigen Lösung von 0.178 g (3.18 mmol) KOH wieder löst. Der pH der Lösung ist nunmehr fast neutral. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur fällt Verbindung 38 als hellgelber Niederschlag aus. Sie wird abgefrittet, mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 50% der Theorie

$C_{18}H_{34}Cl_2N_2O_{14}S_2Pt$	ber.:	C 25.97	H 4.12	N 3.36	S 7.70
832.59	gef.:	C 25.48	H 4.60	N 3.79	S 8.70

3.10.2. Reaktion von L-Cystein-D-glucose mit $(Ph_4As)_2PtCl_4$ in Methylenchlorid zu 39

Eine Lösung von 1.0 g (0.9 mmol) $(Ph_4As)_2PtCl_4$ in CH_2Cl_2 wird mit einer Suspension von 0.51 g (1.8 mmol) 37 in Ethanol versetzt und eine Woche gerührt. Es bildet sich ein beigefarbener Niederschlag, die Lösung ist intensiv orange gefärbt. Das gesamte Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand erneut in CH_2Cl_2 verrührt. Anschließend wird der Niederschlag mehrmals mit CH_2Cl_2 gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 70% der Theorie

$C_{18}H_{34}N_2O_{14}S_2Pt$	ber.:	C 28.38	H 4.49	N 3.67	S 8.42
761.69	gef.:	C 26.74	H 4.10	N 3.51	S 8.77

3.11. Darstellung der Verbindungen aus Abschnitt 5.

3.11.1. Umsetzung von D-Glucosetrimethylenmercaptopal mit K_2PtCl_4 zu 42

Zu einer wäßrigen Lösung von 0.76 g (1.84 mmol) K_2PtCl_4 werden unter Rühren 0.5 g (1.84 mmol) D-Glucosetrimethylenmercaptopal in 5 ml Wasser bei Raumtemperatur zugetropft, worauf nach kurzer Zeit ein gelber Niederschlag ausfällt. Nach Zugabe von 0.4 g (7.36 mmol) KOH in 2 ml H_2O löst sich dieser Niederschlag wieder auf. Die nunmehr neutrale Lösung wird dunkelbraun. Sie wird eingeeengt und mit wenig Ethanol wird 42 vorsichtig als hellgelber Niederschlag ausgefällt.

Ausbeute: 50% der Theorie

$C_9H_{18}Cl_2O_5S_2Pt$	ber.:	C 20.15	H 3.38	S 11.96
536.36	gef.:	C 20.07	H 3.52	S 11.70

3.11.2. Darstellung der Verbindung 43 durch Reaktion von D-Glucosetrimethylenmercaptopal mit $HAuCl_4$

Zu einer siedenden Lösung von 0.8 g (2.54 mmol) D-Glucosetrimethylenmercaptopal 40 wird langsam eine Lösung von 0.5 g (1.27 mmol) $HAuCl_4 \cdot 3 H_2O$ in Ethanol zugetropft. An der Eintropfstelle färbt sich die Lösung zunächst intensiv orange, entfärbt sich aber sofort wieder. Nach 15 min Rückflußkochen entfärbt sich die Lösung vollständig. Bei Abkühlen auf Raumtemperatur fällt 43 als farbloser Niederschlag aus. Er wird abgefrittet, mehrmals mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 90% der Theorie

$C_{20}H_{42}ClO_{11}S_4Au$	ber.:	C 29.32	H 5.16	S 15.66
819.21	gef.:	C 29.98	H 5.30	S 15.82

3.12. Darstellung der Schiffbasenkomplexe aus Abschnitt 6.

3.12.1. 2,4,9,11-Tetra-methyl-7(S)14(S)-bis(tetra-1(R)2(R)3(R)4-hydroxy-butyl)-1,5,8,12-tetra-aza-1,4,8,11-cyclo-tetradecatetraen-Ni(II)-chlorid-decahydrat 45

0.2 g (1.12 mmol) 35 werden in möglichst wenig H₂O gelöst und unter Rühren mit 0.132 g (0.55 mmol) NiCl₂·6 H₂O versetzt. Zu der blauen Lösung werden 0.1 ml (1 mmol) Acetylaceton getropft, worauf sich die Lösung flaschengrün färbt. Sie wird 15 min rückflußgekocht. Bei Erkalten im Kühlschrank scheidet sich ein grüner Niederschlag ab, der abgefrittet und mehrmals mit absolutem Ethanol gewaschen wird. Er wird einen ganzen Tag im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 80% der Theorie

C ₂₂ H ₆₀ Cl ₂ N ₄ O ₁₈ Ni	ber.:	C 33.09	H 7.57	N 7.02
798.35	gef.:	C 33.29	H 6.61	N 6.99

3.12.2. 2,9-Bis(tetra-1(R) 2(R) 3(R) 4-hydroxybutyl)-1,4,8,11-tetra-aza-1,3,8,10-cyclotetradecatetraen 47

Zu einer methanolischen Lösung von 0.438 g (2.45 mmol) D-Glucoson 46 wird eine Suspension von 0.235 g (1 mmol) NiCl₂·6 H₂O und 0.441 g (2.45 mmol) 35 gegeben. Die Suspension verfärbt sich sofort flaschengrün. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur bildet sich eine klare Lösung, die noch 2 h weitergerührt wird. Nach Einengen des Lösungsmittels und Abkühlen der Lösung im Kühlschrank, fällt ein hellgrüner Niederschlag aus, der abgefrittet, mit Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 60% der Theorie

C ₁₈ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₁₀ Ni	ber.:	C 36.15	H 6.07	N 9.37
598.12	gef.:	C 33.11	H 5.96	N 9.35

3.12.3. Acetato-(1,2-dideoxy-1,2-bis(salicylidenato-amino)-D-glucitol)-kobalt(III)-dihydrat 49

Zu einer ethanolischen Lösung von 0.115 g (0.377 mmol) $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ wird eine Suspension von 0.148 g (0.377 mmol) der Schiffbase 48 in Ethanol gegeben und 2 h rückflußgekocht. Dabei bildet sich eine klare, rotbraune Lösung. Bei Erkalten fällt ein hellbrauner Niederschlag aus, der abgefrittet, mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 70% der Theorie

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Co}$	ber.:	C 48.81	H 5.58	N 5.17
541.42	gef.:	C 48.77	H 5.58	N 5.26

Literaturverzeichnis

- 1) G. Thiel, W. Beck, Z. Naturforsch. 38b, 1081(1983) und dort zit. Lit.
- 2) S.J. Angyal und J.A. Mills Austr. J. Chem. 32, 1993(1979)
- 3) J.A. Rendleman, Jr. Adv. Carbohydr. Chem. 21, 209(1966)
- 4) S. Takizawa, H. Sujita, S. Yano, S. Yoshikawa, Chem. Pharm. Bull. 14, 114(1966)
- 5) M. Miyazaki, S. Nishimura, A. Yoshida und N. Okubo, Chem. Pharm. Bull. 27 (2) 532(1979)
- 6) W. Voelter, H. Bauer und G. Kuhfittig, Chem. Ber. 107, 3602(1974)
- 7) J.A. Zhdanov, O.A. Osipov, V.P. Grigoriev, Y.E. Alexeeva, N.M. Gontmacher, P.A. Perov, V.G. Zaliotov, V.N. Fonima, T.A. Useman, O.N. Nechaeva und V.N. Mirny, Carbohydr. Res. 38, C1-C3 (1974).
- 8) S.M. Paraskewas und A.A. Danopoulos, Inorg. Chim. Acta 64, L151-L153 (1982)
- 9) M.J. Adam, und L.D. Hall, Can. J. Chem. 60, 2230(1982)
- 10) M.J. Adam und L.D. Hall, Can. J. Chem. 58, 1188(1980)
- 11) G.L. Trainor und B.E. Smart, J. Org. Chem. 48, 2447(1983)
- 12) L.V. Dunkerton, K.T. Brady und F. Mohammed, Tetrahedron Lett. 23, 599 (1982)
- 13) B. Fraser-Reid und R.C. Anderen, Fort. Chem. Org. Naturst. 39, 1(1980)
- 14) J. Arai, T.D. Lee, R. Hanna, G.D. Daves, Jr. Organometallics 1, 742(1982) und dort zit. Lit.
- 15) A.H. Weiss und R.F. Socha, Appl. Catalysis 1, 237(1981)
- 16) A.S. Gusev, J.P. Rudakova, A.M. Yurkevich, Tetrahedron Lett. 2309(1971)
- 17) H.P. Hogenkamp in "Vitamin B₁₂" ed. W. de Gruyter, Berlin (1979), S.1
- 18) K.C. Dash und H. Schmidbaur in "Metal Ions in Biol. Systems" 14, ed. H. Sigel, M. Dekker, New York, (1982) S.179

- 19) C.C. Hinckley, P.S. Ostenburg und W.J. Roth, Polyhedron 1, 335 (1982)
- 20) D.Arndt, W. Hürsemann, B. Schiresch, Pharmazie 33, 248 (1978)
- 21) R. Caradonna, W. Paladine, W. Goldstein, J. Ruckdeschel, S. Hillinger und J. Horton Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19, 401(1978)
- 22) B. Rosenberg, L. van Camp, J.E. Trosko und V.H. Mansour, Nature 222, 385(1969)
- 23) J.H. Burchenal, L. Lockys, T.J. Turkevich und G. Gale in "Cisplatin Current Status and New Development", A.W. Pestayko, S.T. Crook und S.K. Carter ed. Acad. Press, New York (1980) S.113
- 24) M. Eshaque, M.J. McKay und T. Theophanides, J. Clin. Hematol. Oncol. 7, 338(1977)
- 25) K. Okamoto, M. Noji, T. Tashiro, J. Kidani, Chem.Pharm. Bull. 29, 929 (1981)
- 26) K. Schorpp, Dissertation (1972) S.55
- 27) S.H. Mastin, Inorg. Chem. 13, 1003(1974)
- 28) N. Sonoda, S. Araki, T. Oninshi und T. Tanaka, J. Inorg. Nucl. Chem. 36, 1985(1974)
- 29) S.O. Grim, R.L. Keiter, W.McFarlane, Inorg. Chem. 6, 1133(1967)
- 30) R. Schierl, Dissertation (1983)
- 31) B.I. Peshchevitskii und V.S. Konovalova, Russ. Inorg. Chem. 16, 69(1971)
- 32) C.S. Gibson und M.W. Colles, J. Chem. Soc. 2407(1931)
- 33) L.Cattalini, R.J.H. Clark, A. Crio und C.K. Peon, Inorg. Chim. Acta 2, 62(1968)
- 34) H.N. Adams, W. Hiller und J. Strähle, Z. anorg. allg. Chem. 485, 81 (1982)
- 35) J. Kollmann, Ch. Schröter und E.Hoyer, J. prakt. Chem. 317, 515(1975)
- 36) N.A. Malik und P.J. Sadler, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 2711(1978)

- 37) N.F. Curtis, Coord. Chem. Rev. 3, 3(1968)
- 38) J.R. Beattie, H.J. Elsbernd, J. chem. Soc. 4, 2598(1970)
- 39) V.L. Goedken, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 207(1972)
- 40) V.E. Alvarez, R.J. Allen, T. Matsulara und C. Ferd, J.Am. Chem. Soc. 96, 7686(1974)
- 41) H. Murakami und K. Yamafuji, J. Am. Chem. Soc. 103, 5733(1981)
- 42) N. Hadjiliadis, G. Pneumatikakis und R. Basosi, J. Inorg.Biochem. 14, 115(1981)
- 43) J. Knecht, R. Fischer, H. Overhof und F. Hensel, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 905(1978)
- 44) A. McNeillie, D.H. Brown und W.E. Smith, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 767(1980)
- 45) D.H. Williams, J.Fleming in "Spektroskopische Methoden zur Struktur-aufklärung", ed. G. Thieme Verlag, Stuttgart S.
- 46) L.E.Erickson, J.-W. McDonald, J.K. Howie und R.P. Clow, J. Am. Chem. Soc. 90, (1968) und dort zit. Lit.
- 47) B.C. Lane, J.E. Lester und F. Basolo, J. Chem. Soc., Chem Comm. 1618 (1971)
- 48) E.K. Barefield und D.H. Bush, Inorg. Chem. 10, 108(1971)
- 49) R. Bonnett, D.C. Bradley, K.J. Fisher und J.F. Rendall, J. Chem. Soc. (A) 1622(1971)
- 50) T.M. Simon, D.H. Kunishima, G.J. Vibert und A. Lorber Cancer Res. 41 94(1981)
- 51) L.L. Hegedus, J.Organomet. Chem. 207, 185(1981)
- 52) H.Alper, "Transition Metall Organometallics in organic Synthesis" Ed. Acad. Press, New York (1978)
- 53) J. Tsuji, "Organic Synthesis with Palladium Compounds", Springer Ver-

lag, West Berlin

- 54) L.V. Dunkerton und J.A. Seriner, J. Org. Chem. 47, 2812(1982)
- 55) J. Arai, G.D. Daves, Jr. J. Am. Chem. Soc. 100, 287(1978)
- 56) H.H. Baer und Z.S. Hanna, Carbohydr. Res. 94, 43(1981)
- 57) A. Rosenthal und J.N.C. White, Can. J. Chem. 46, 2239(1968)
- 58) A. Rosenthal, Adv. Carbohydr. Chem. 23, 59(1968)
- 59) A. Rosenthal und G. Kan, J. Org. Chem. 36, 592(1971)
- 60) M.B. Yunker und B. Fraser-Reid, J. Org. Chem. 44, 2742(1979)
- 61) J.Arai und G.D. Daves, Jr., J. Am. Chem. Soc. 103, 7683(1981)
- 62) G. Thiel, Dissertation (1979) S. 109
- 63) G.L. Trainor und B.E. Smart, J. Org. Chem. 48, 2447(1983)
- 64) J. Chatt und B.L. Shaw, J. Chem. Soc. 705(1959)
- 65) J.K. Stille und K.S.J. Lau, Accounts Chem. Res. 10, 434(1976)
- 66) J. Formes, M. Green, J.L.Spencer und F.G.A. Stone, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1006(1977)
- 67) R.G. Pearson, W.Lower, J. Rajaran, Inorg. Chim. Acta 9, 251(1974)
- 68) J. Dale, "Stereochemie und Konformationsanalyse", Ed. Verlag Chemie (1978) S.155
- 69) J.P. Collman, Acc. Chem. Res. 1, 136(1968)
- 70) J. Browing, M. Green, J.L. Spencer und F.G. Stone J. Chem. Soc., Dalton Trans., 97(1974)
- 71) J.A. Labinger, A.V. Kramer und J.A. Osborn, J. Am. Chem. Soc. 95, 7908 (1973)
- 72) P.L. Goggin und R.J. Goodfellow, J. Chem. Soc. 5275(1965)
- 73) D.T. Rosevear und F.G.A. Stone, J. Chem. Soc. 5275(1965)
- 74) K. Bock und H. Thorgensen in "Annual Reports on NMR-Spectroscopy" 13, 19(1982)

- 75) J. Armitage, Chem. Ind. 1573(1970)
- 76) C.D. Cook und K.J. Wan, J. Am. Chem. Soc. 92, 2595(1970)
- 77) V.I. Sokolov und V.V. Bashilov, J. Organomet. Chem. 97, 299(1975)
- 78) G.E. Coates und C.Parkin, J. Chem. Soc. 421(1963)
- 79) K.Bock und H. Thorgensen in "Annual Reports on NMR-Spectroscopy" 13
47(1982)
- 80) A.R. Gibson, D.M. Veyas und W. Szarek, Chem. und Ind. 67(1976)
- 81) O. Müller und G. Müller, Biochem. Z. 33b, 299(1962)
- 82) H.P.C. Hogenkamp in "Vitamin B₁₂", B. Zagalak und W.Friedrich, Ed.
W. de Gruyter, Berlin (1979) S.489
- 83) A.W. Johnson, L. Mervyn, N. Shaw und E.L. Smith, J. Chem. Soc. 4146
(1963)
- 84) G.N. Schrauzer und J. Kohnle, Chem. Ber. 97, 3056(1964)
- 85) J.M. Pratt und R.G. Thorp, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 12, 375(1969)
- 86) G.N. Schrauzer, J.W. Sibert und R.J. Windgassen, J. Am. Chem. Soc. 92,
2997(1970)
- 89) M. Blanc-Muesser, J. Defaye und D. Horton, Carbohydr. Res. 68, 175
(1979)
- 90) L. Wolfrom und A. Thompson in "Methods in Carbohydr. Chem." Bd. II
(1970) S.65
- 91) F. Micheel in "Chemie der Zucker und Polysaccharide" (1956) S.22
- 92) N.K. Richtmeyer in "Methods in Carbohydr. Chem." Bd II, (1970) S.127
- 93) E.Fischer und E.F. Armstrong, Chem. Ber. 35, 3141(1902)
- 94) F. Rischbieth, Chem. Ber. 20, 2673(1887)
- 95) J. Honeyman in "Methods in Carbohydr. Chem." Bd. II (1970), S.95
- 96) E. Fischer, Chem. Ber. 27, 673(1894)
- 97) A. Wohl, Chem. Ber. 26, 731(1883)

- 98) H. Murakami und K. Yamafuji, *Enzymologia* 38, 337(1970)
- 99) A. Chakravorty, *Coord. Chem. Rev.* 13, 1(1974)
- 100) A.I. Stetsenko und M.J. Gel'fman, *Russ. J. of Inorg. Chem.* 15, 68 (1970)
- 101) B.J. Hathaway und A.A. Tomlinson, *Coord. Chem. Rev.* 5, 1(1970)
- 102) S.J. Angyal, *Chem. Soc. Rev.* 9 415(1980)
- 103) C.A. Beevers und W. Cochran, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* 190, 257 (1947)
- 104) L. Cambi und C. Coriselli, *Gazz. Chim. Ital.* 66, 81(1936)
- 105) F. Legay, *Compt. rend.* 234, 1612(1952)
- 106) H. Brederick, A. Wagner, D. Hummel und H. Kreiselmeier, *Chem. Ber.* 89, 1532(1956)
- 107) S.A. Barker, E.J. Bourne und D.H. Whiffen, *Methods Biochem. Analysis*, 3, 231(1956)
- 108) N. Yamazaki und J. Hohokabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 63(1971)
- 109) P. Finch und Z. Merchant, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1682(1975)
- 110) J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Ray und N. LeHong, *Helv. Chim. Acta* 54, 2615(1971)
- 111) G.N. Schrauzer, J.W. Sibert und R.J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6681(1968)
- 112) E. Winterstein, *Chem. Ber.* 24, 1393(1896)
- 113) K. Murmann, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 521(1957)
- 114) E.O. Schlemper, *Inorg. Chem.* 7, 30(1968)
- 115) E.O. Schlemper, W.C. Hamilton und S.J. La placa, *J. Chem. Phys.* 54, 3990(1971)
- 116) E.O. Schlemper, *Inorg. Chem.* 8, 2740(1969)
- 117) W.J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* 7, 81(1971)
- 118) J.C. Canton, Jr. und C.V. Banks, *Inorg. Chem.* 6, 1670(1967)

- 119) D.P. Powell, Chem. and Ind. 314(1956)
- 120) R. Blinck und D. Hadzi, J. Chem. Soc. London, 4536(1958)
- 121) K. Burger T. Ruff und R. Ruff, J. inorg. Nucl. Chem. 27, 179(1965)
- 122) M.J. Cleare, Coord. Chem. Rev. 12, 349(1974)
- 123) L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J.O. Wehrmüller und R.K. Armstrong, J. Am. Chem. Soc. 90 571(1958)
- 124) P.W. Kant, Essays Biochem. 3, 105(1967)
- 125) G.P. Ellis, Adv. Carbohydr. Chem. 14, 631(1959)
- 126) M. Amadori, Atti reale accad. nazl. Linzei (6) 2, 337(1925)
- 127) R. Kuhn und F. Weygand, Chem. Ber. 70, 769(1937)
- 128) G. Weitzel, H.-U. Geyer und A.-M. Fretzdorff, Chem. Ber. 90, 1153(1957)
- 129) R. Bognar, Z. Györgydeak und L. Szilagyi, Liebigs Ann. Chem. 701(1979)
und dort zit. Lit.
- 130) J. Martens und K. Drauz, Liebigs Ann. Chem. 2073(1983)
- 131) C.J. Lote und J.B. Wiss, FEBS Lett. 16, 81(1971)
- 132) J.B. Weiss, C.J. Lote und H. Babinski, Nature (London) New Biol. 234,
25(1971)
- 133) G. Weitzel, J. Engelmann und A.-M. Fretzdorff, Hoppe Seyler's Z. physiolog. Chem. 315, 236(1959)
- 134) M. Chandrasekharan, M.R. Udupa und A. Aravamudan, Inorg. Chim. Acta 17, 88(1975)
- 135) J. Lewason und C. McAuliffe, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 13, 123(1977)
- 136) G. Pneumatikakis und N. Hadjiliades, J. Inorg. Nucl. Chem. 41, 429
(1979)
- 137) C.A. McAuliffe, J.V. Quagliano und L.M. Vallarino, Inorg. Chem. 5,
1996(1966)
- 138) E. Fischer, Chem. Ber. 27, 674(1894)

- 139) H.E. Ramsden, U.S. 3493557, Chem. Abs. 73, 15167r(1970)
- 140) A. Cier, H.Pacheco und R. Ville, Fr. M3854, Chem. Abs. 67, 67553j(1967)
- 141) W.T. Lawrence, Chem. Ber. 29, 550(1996)
- 142) F.R. Hartley, S.G. Murray, W. Lewason, H.E. Sutter und C.A. McAuliffe
Inorg. Chim. Acta 35, 265(1979)
- 143) R.J. Cross J.G. Dalgleish, G.J. Smith und R. Wardle J. Chem. Soc.,
Dalton Trans., 992(1972)
- 144) E.W. Abel, R.P. Bush F.J. Horpon und C.R. Jenkins, J. Chem. Soc., Chem
Comm. 3, 58(1966)
- 145) T.N. Lockyer, Austr. J. Chem. 27, 259(1974)
- 146) D. De Fillipo, F. Devillanova und C. Preti, Inorg. Chim. Acta 5, 103
(1971)
- 147) R.J. During, R. Layton, D.W. Sink und B.R. Mitchell, Spectrochim.
Acta 21, 1367(1965)
- 148) D.M. Adams, J. Chatt, J. Gerratt und A.D. Westland, J. Chem. Soc. 734
(1964)
- 149) Houben-Weyl, Bd. 7/1 (1954) S.475
- 150) J.C. Irvine und J.C. Earl, J. Chem. Soc. 21, 2376(1922)
- 151) S. Ohdan, T. Okamoto, S. Maeda und T. Ichikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn.
46, 981(1973)
- 152) M. Green, J. Smith und P.A. Tasher, Inorg. Chim. Acta 5, 17(1971)
- 153) J.J. Christensen, Coord. Chem. Rev. 74, 516(1974)
- 154) F.A. Cotton und G. Wilkinson "Anorganische Chemie" ed. Verlag Chemie
Weinheim, (1982) S. 138
- 155) D. Kovala-Demerzi, J.M. Tsangaris und N. Hadjiliadis, Trans. Met. Chem.
8, 140(1983)
- 156) E. Fischer und E.F. Armstrong, Chem. Ber. 35, 3141(1902)

- 157) S. Bayne in "Methods in Carbohydr. Chem." Bd. II (1972) S.421
- 158) E.Fischer, Chem. Ber. 22, 93(1889)
- 159) K. Ueno und A.E. Martell, J. Phys. Chem. 60, 1270(1956)
- 160) J.P. Caradonna, S.J. Lippard, M.J. Gait und M. Singh, J. Am. Chem. Soc. 104, 5793(1982)
- 161) M. Gulotti, A. Pasini und R. Ugo, Inorg. Chem. 21, 2006(1982)
- 162) M. Gulotti, A. Pasini, R. Ugo, S. Filippeschi, L. Marmonti und F. Spreafico, Inorg. Chim Acta 91, 223(1984)
- 163) B. Wappes, M. Jennerwein, E.v. Angerer, J. Engel, H. Schönenberger, H. Brunner, M. Schmidt, M. Berger, D. Schmährl und S. Seeber, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 107, 15(1984)
- 164) B. Lippert und W. Beck, Chemie in unserer Zeit, 17, 190(1983)
- 165) H.G. Petering und H.H. Buskirk, Fed. Proc. 21, 163(1962)
- 166) D.P. Williams, Inorg. Chim. Acta Rev. 6, 123(1972)
- 167) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
"Trocknen im Labor" Broschüre der Firma E.Merck, Darmstadt
- 168) U. Nagel, Chem. Ber. 115, 1998(1982)
- 169) L. Malatesta und C. Cariello, J. Chem. Soc. 2323(1958)
- 170) D. Horton in "Methods in Carbohydr. Chem." Bd. II (1972) S.436

Abkürzungen

Et	= Ethyl
Me	= Methyl
EtOH	= Ethanol
MeOH	= Methanol
py	= Pyridin
DMSO	= Dimethylsulfoxid
THF	= Tetrahydrofuran
gluox ⁻	= D-Glucoseoximat
gluoxH	= D-Glucoseoxim
DMG	= Dimethylglyoximat
DMGH	= Dimethylglyoxim
Ø	= Phenyl

IR- Spektren

s	= stark
sh	= Schulter
m	= mittelstark
w	= schwach
as	= antisymmetrisch
s	= symmetrisch
br	= breit

NMR-Spektren

s	= Sigulett
d	= Dublett
t	= Triplet
q	= Quartett

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Darstellung, Eigenschaften und spektroskopische Daten von neuen Übergangsmetallkomplexen mit Zuckerderivaten als Liganden beschrieben.

In Teil I werden cyclische, geschützte Monosaccharidliganden eingesetzt, deren Ligandeneigenschaften durch Substitution von OH-Gruppen durch verschiedene funktionelle Gruppen bestimmt werden.

Die Umsetzung von Bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)disulfid mit $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ ergibt den cis-konfigurierten, quadratisch-planaren Komplex Di(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-mercapto- β -D-glucopyranosid)-bis(triphenylphosphan)-platin(II).

Reaktion von 1-O-Methyl-2-amino-2-deoxy-4,6-benzyliden- α , β -D-glucopyranosid mit cis- $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und CS_2 liefert den Dithiocarbiat-Platin(II)-komplex 8 und mit Tetrachlorogoldsäure die ammoniumsalzartige Verbindung 12.

Eine Reihe von Komplexen mit Metall-Kohlenstoff-Bindung zu Zuckerderivaten wird beschrieben.

So werden Verbindungen des Typs $\text{trans}-(\text{PPh}_3)_2\text{MXZ}$ mit $\text{M} = \text{Pt(II)}$, $\text{X} = \text{Br}^-$, $\text{Z} = 2,3,4,6\text{-Tetra-O-acetyl-}\alpha,\beta\text{-D-glucopyranosyl}$ 16a+16b, $\text{M} = \text{Pt(II)}$, $\text{X} = \text{J}^-$, $\text{Z} = 1,2:3,4\text{-Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl-}\alpha\text{-D-galactopyranose}$ 18, und des Typs $(\text{DMGH})(\text{DMG})\text{MpyZCl}$ mit $\text{M} = \text{Co(III)}$, $\text{Z} = 1,2:3,4\text{-Diisopropyliden-6-deoxy-6-yl-}\alpha\text{-D-galactopyranose}$, $\text{DMGH} = \text{Dimethylglyoxim}$, $\text{DMG} = \text{Dimethylglyoximato}$, durch oxidative Addition der entsprechenden Monosaccharidhalogenid-derivate an $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4$ bzw. an $\overset{\text{I}}{\text{Co}}(\text{DMGH})(\text{DMG})\text{pyCl}$ erhalten.

16a+16b stellt ein Gemisch der beiden anomeren, in α - und β -Stellung am C_1 -Kohlenstoffatom des Zuckerderivats gebundenen Pt(II)-Verbindungen dar.

Aufgrund spektroskopischer Untersuchungen und Variation der Reaktionsbedingungen wird ein radikalischer Reaktionsmechanismus diskutiert.

In Teil II wird eine Reihe von Übergangsmetallkomplexen mit ungeschützten, offenkettigen Polyhydroxyalkylverbindungen als Liganden beschrieben.

Durch Einführung verschiedener funktioneller Gruppen am C₁-Atom unter Ringöffnung des Zuckerderivats wird sowohl die reduzierende Wirkung der hemiacetalischen Gruppe aufgehoben, als auch das jeweilige Polyhydroxyalkylderivat als beliebiger Ligand modifiziert.

Es werden einige Komplexe des Typs $\text{cis- } M(\text{L-L})X_2$ mit L-L = 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol, M = Pt(II), X = Cl 36, mit L-L = 2-amino-2-deoxy-D-glucoseoxim, M = Pt(II), Pd(II), X = Cl 30 und 31, mit L-L = D-Glucose-trimethylenmercaptopal, M = Pt(II), X = Cl 42 beschrieben.

2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim bildet kationische Bischelatkomplexe mit Nickel(II) 32, Kupfer(II) 33 und Kobalt(II) 34.

Reaktion von L-Cystein-D-Glucose mit K_2PtCl_4 in wäßrigem Medium liefert einen O,S-koordinierten Platin(II)-Bischelatkomplex, mit $(Ph_4As)_2PtCl_4$ in Methylenchlorid wird ein N,S-koordinierter Platin(II)-Komplex gewonnen.

Aus D-Glucoson und 1,3-Propylendiamin bzw. aus 1,2-Diamino-1,2-dideoxy-D-glucitol und Acetylaceton mit Nickel(II)-Salzen werden durch template-Reaktion die Schiffbasenkomplexe 47 und 46 erhalten. 1,2-Dideoxy-1,2-Bis(N-salicylidenamino)-D-glucitol bildet einen stabilen Co(II)-Schiffbasenkomplex.

Einige der in Teil II beschriebenen Verbindungen wurden pharmakologisch in vitro und in vivo auf ihre Antitumoraktivität getestet.

(2-Amino-2-deoxy-D-glucoseoxim)-cis-dichloro-platin(II) zeigte hohe cytostatische Aktivität.

L E B E N S L A U F

Name:	Yvonne Nagel, geb. Egle
Geburtstag:	22. Juni 1955
Geburtsort:	München
Eltern:	Egon Egle Helene Egle, geb. Schwab
Familienstand:	verheiratet
Ausbildung:	
Sept. 1961 – Juli 1965	Gotzinger Volksschule München
Sept. 1965 – Mai 1975	Luisengymnasium München
Nov. 1975	Beginn des Chemiestudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität Mün- chen
Mai 1978	Diplomchemiker-Vorprüfung
Mai 1980	Diplomchemiker-Hauptprüfung
Juli 1980 – April 1981	Diplomarbeit am Institut für Anorga- nische Chemie der Universität Mün- chen bei Prof. Dr. W. Beck
Ab Juni 1981	Doktorarbeit bei Prof. Dr. W. Beck
Ab Juli 1981	teilzeitbeschäftigte wissenschaft- liche Hilfskraft am Institut für Anorganische Chemie der Universität München und Inhaberin einer BAT 2a/2-Stelle der Deutschen For- schungsgemeinschaft

